

**FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE
UNIVERSITE PARIS VII**

ANNEE 1971

THESE

N^o

176

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Daniel - Emile ROULLEAU

Né le 2 février 1944 à VICHY (Allier)

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

A PROPOS

de DIX NEUF CAS D'AGRANULOCYTOSES

AIGUES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE

Président : Monsieur Bernard DREYFUS, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIERE
UNIVERSITE PARIS VII**

ANNEE 1971

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Daniel - Emile ROULLEAU

Né le 2 février 1944 à VICHY (Allier)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

A PROPOS

de DIX NEUF CAS D'AGRANULOCYTOSES

AIGUES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE

Président : Monsieur Bernard DREYFUS, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



- A mes Parents

- A ma Soeur Marie-Françoise

- A ma Famille

- A tous mes Amis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556018_0027

- A mon Maître, le Professeur Bernard DREYFUS

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse, en témoignage de
notre profond respect.

- A mon Maître le Professeur Jean BERNARD

Il a guidé nos premiers pas en hématologie et
il nous l'a fait aimer.

En hommage très reconnaissant pour cet enseignement.

Qu'il reçoive ici le témoignage de notre profonde
admiration et de notre gratitude pour la chaleur de
son accueil.

- A mon ancien interne le Dr. Bruno VARET

Il m'a fait aimer la médecine.

Il a inspiré ce travail et m'a constamment guidé
au cours de son élaboration.

Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde
reconnaissance.

- A mes autres Maîtres, et à des titres très divers.

- G. ABITHOL
- F. ALISON
- C. BISMUTH
- Y. BOUVRAIN
- L. CALLEROT
- M. DORRA
- F. DORE
- M. FEVRE
- M. GAULTIER
- A. MEYER
- P. MOZZICONACCI
- R. PIDHORZ
- F. SIGUIER
- R. SLAMA

En hommage reconnaissant pour l'enseignement
qu'ils nous ont prodigué.

P L A N

INTRODUCTION

A - PRESENTATIONS DES 19 OBSERVATIONS

B - L'ANALYSE DES OBSERVATIONS

- I - Les étiologies
- II - L'aspect clinique
- III - L'aspect hématologique à l'entrée
- IV - L'évolution des agranulocytoses régressives
- V - L'évolution clinique
- VI - L'électrophorèse et l'immunologie
- VII - Le traitement.

C - DISCUSSION

- I - Les médicaments en cause
- II - Les antécédents d'accidents
- III - La symptomatologie dans nos cas
- IV - Les critères du diagnostic
- V - La physiopathologie
- VI - L'intérêt des études des agranulocytoses pour la physiologie de la lignée granuleuse
- VII - Les éléments du pronostic
- VIII - Le traitement.

CONCLUSION

D - ANNEXES - TABLEAUX

E - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

I N T R O D U C T I O N

Cinquante ans après la description par Schultz du syndrome clinique de ce qui devait devenir les "agranulocytoses aiguës médicamenteuses", la question reste toujours actuelle.

En effet la multiplication des produits de la pharmacopée n'a fait que développer les risques possibles d'intolérance médicamenteuse.

Aussi nous a-t-il semblé utile de tenter de faire le point sur cette question, à partir de l'expérience recueillie dans le service des maladies du sang et de médecine interne du Professeur Bernard Dreyfus à l'hôpital Henri Mondor de Créteil.

Les 19 observations recueillies en deux ans permettent de discuter.

- les médicaments responsables,
- l'aspect et l'évolution hématologique,
- les éléments du pronostic,
- et les problèmes thérapeutiques non encore résolus.

Par contre le mécanisme de ces accidents n'a pas fait l'objet d'une étude particulière.

A - PRESENTATIONS DES DIX-NEUF OBSERVATIONS

OBSERVATION n° 1 -

Une agranulocytose médicamenteuse particulière trois médicaments pouvant être tenu pour responsable (céphalotine - phénobarbital - centrophénoxine).

- Monsieur DAL..., malade de 49 ans est opéré le 24 septembre pour une hémorragie cérébro-méningée avec coma secondaire à une rupture d'anévrisme carotidien.

Il est dans un coma ~~calme~~ et profond depuis 4 semaines et il recevait comme médicaments : céphalotine (4 g.) phénobarbital - centrophénonine depuis trois semaines. Des NFS hebdomadaires systématiques étaient pratiquées et 3 jours avant le début de l'agranulocytose il existait une éruption cutanée avec une éosinophilie à 10 %. Brutalement le 23 octobre s'installe une fièvre à 40°, un urticaire géant. Il y a 3.000 G.B. blancs à la NFS, avec 0 % de polynucléaires, une thrombopénie à 100.000 plaquettes, des réticulocytes à 27.000, sur la moelle 6 % de granuleux. Des transfusions de globules blancs de LMC. sont pratiquées le 26 octobre ($3 \cdot 10^{11}$) ; le lendemain la fièvre est à 38° C. et on retrouve dans le sang périphérique 5.200 polynucléaires, 8 % de métamyélocytes, 4 % de myélocytes ; le 27 octobre ($2 \cdot 10^{11}$) de globules blancs de LMC, il n'y a pas de modification, de la courbe thermique, mais à la NFS. du 28 il existe 10.000 polynucléaires et 3 % de myélocytes. Quand brutalement le malade va décéder dans la nuit suivante d'un arrêt cardiaque, à noter qu'il existait un foyer infectieux au siège de la trachéotomie, des hémocultures positives, à un staphylocoque blanc.

Au total, une agranulocytose aiguë toxique vraisemblable, les trois médicaments cités peuvent être isolés ou associés, tenus pour responsable.

OBSERVATION n° 2 -

Un accident d'agranulocytose au Pyramidon

- Madame MOR... âgée de 71 ans, est hospitalisée à l'hôpital de St-Nazaire, le 22 juillet pour angine avec ulcération buccale et fièvre à 39°. Il s'agit d'une malade rhumatisante qui prend depuis plusieurs mois de l'OPTALIDON (amydopyrine).

La date de la dernière prise n'a pu être précisée, des examens hématologiques systématiques découvrent l'agranulocytose complète avec 0 % de polymucléaires, une moelle ne comportant aucun élément granuleux. La malade est transférée le 24 juillet à Paris, où l'évolution sera simple, ébauche de la réparation médullaire le 10 août. Les différents prélèvements bactériologiques effectués sont négatifs et l'évolution sans complications infectieuses particulières. La recherche d'anticorps anti-leucocytes sera négative.

Au total, il s'agit d'une agranulocytose au PYRAMIDON d'évolution classique vers la réparation en 15 jours.

OBSERVATION n° 3 -

Un accident d'agranulocytose au Pyramidon.

- Madame MAZ... âgée de 70 ans, prend du Pyréthane à l'Amidodrine en goutte pour une fatigue générale depuis septembre. Le 24 septembre une NFS. est pratiquée, une légère pancytopenie est retrouvée, un rendez-vous est pris avec un hématologiste. Mais bientôt une pyrexie brutale à 40° C. fait hospitaliser Madame M... à l'hôpital de Gonesse le 10 octobre, où il est noté un purpura généralisé, des hématomes aux points de piqûres, un état de confusion.

Les examens hématologiques font porter le diagnostic d'aplasie médullaire avec leucopénie. La malade est alors transférée à Créteil. Le 14 octobre, à l'arrivée il existe 4.000.000 G.R. - 2.600 G.B. dont 37 % de polynucléaires (1.000 PN.), 58 % de lymphocytes, 5 % de plasmocytes ; la moelle est riche mais la lignée granuleuse pauvre à 23 % - 14 % d'érythroblastes, 42 % de lymphocytes, 22 % de plasmocytes une première fois puis 29 % ; la réticulocytose est très basse à 4.270, les plaquettes à 46.000. L'aspect sera assuré par la fonction médullaire d'un autre territoire, surtout l'aplasie des 3 lignées myéloïdes sera confirmée par la biopsie médullaire, qui élimine une infiltration médullaire par des éléments lympho-plasmocytaires et affirme la nature non spécifique de l'aplasie globale. L'évolution spontanée se fait vers la réparation de la pancytopenie à partir du 5 novembre ; avec cependant des lignées mégacaryocytaire et érythrocytaire encore hypoplasiques.

Par contre l'infiltration lympho-plasmocytaire a disparu totalement, enfin bientôt l'apyrexie est rapide et l'état général se rétablit après une aplasie centrale d'au moins 3 semaines. Sur le plan humoral les épreuves immunologiques de recherche d'anticorps anti-leucocytes ont été négatives. Sur le plan thérapeutique la malade a reçu le 14 et le 16 octobre des transfusions de concentré de globules blancs normaux qui ont été, sans effet sur la température ; malgré 500 polynucléaires dans le sang périphérique.

Au total, agranulocytose au Pyramidon particulière par son évolution sur un mode aplasique global et prolongé pour plus de 3 semaines fait inhabituel.

OBSERVATION n° 4 -

Une agranulocytose ou carbimazole.

- Madame CHI..., jeune femme de 45 ans est traitée depuis le 25 août pour une hyperthyroïdie par 10 comprimés de CARBIMAZOLE. Des NFS hebdomadaires systématiques sont pratiquées ; le 19 septembre NFS. à 14 g. d'hémoglobine, 11.500 globules blancs. Puis le 1er octobre leucopénie à 4.200 G.B. avec 13 % de PN, soit 450 PN par mm³, associée à un mauvais état général comportant angine avec dysphagie puis fièvre le 6 octobre. Le CARBIMAZOLE est arrêté le 7 octobre. La malade est hospitalisée le 9 octobre. Il existe à l'entrée, une fièvre à 40° C., 360 PN. par mm³ la réticulocytose sera nulle une fois, des plaquettes à 74.000, le myélogramme très pauvre comporte 3 % de granuleux, érythrocytes 6 %, lymphocytes 18 %, plasmocytes 46 %. Il s'agit donc d'une aplasie médullaire globale, bientôt on assiste à une dégradation de l'état général avec une fièvre en plateau à 40° C. persistant malgré ; une antibiothérapie massive comportait Ce + b puis C + G ; une transfusion de globules blancs de L.M.C. faite le 11 octobre, sans effet sur la courbe thermique ni sur la NFS. Les hémocultures seront successivement positives au colibacille et au pyocyanique, sans foyer évident. Madame C... va décéder le 13 octobre après collapsus.

Au total, un accident gravissime et irréversible d'une aplasie globale d'origine médicamenteuse.

OBSERVATION n° 5 -

Une rechute d'agranulocytose au Pyramidon.

- Mademoiselle LAL... âgée de 17 ans, est traitée pour une angine le 23 avril par antibiotiques et un anti-pyrétique comportant un dérivé de l'AMIDOPYRINE, après cédation des troubles, rechute le 3 mai, puis le 10 mai avec une pyrexie rebelle à 39° C., angine, dysphagie, douleurs abdominales et diarrhée.

Mademoiselle L... est hospitalisée pour urgence chirurgicale. La NFS. du 13 systématique en pré-opératoire révèle l'agranulocytose à 17 PN par mm³. Le Pyramidon est arrêté le même jour, il faut noter que la patiente avait déjà présenté un accident analogue attribué au PYRAMIDON à l'âge de 3 ans. La malade est adressée à Paris le 15 mai. Elle présente une fièvre à 39° - 40° C., une neutropénie à 0 %, une anémie à 10 g. d'Hb. avec 134.000 réticulocytes, des plaquettes à 365.000 ; sur la moelle, aplasie de la lignée granuleuse, 21 % d'érythroblastes, 27 % de plasmocytes, des mégacaryocytes présents. L'ébauche de réparation s'amorce au 17e jour avec une poussée réparatrice déterminant une hyperleucocytose à 9.200 éléments, une myélémie à 20 %, une hyperplaquettose à 784.000, un blocage de maturation médullaire au stade myéloblastique. Les granuleux seront normalisés au 26e jour de l'accident. L'anémie se répare plus lentement.

Au total, récurrence d'agranulocytose au PYRAMIDON typique, avec aplasie granuleuse complète. Les études immunologiques d'anticorps anti-leucocytes sont négatives.

OBSERVATION n° 6 -

Une agranulocytose médicamenteuse très vraisemblable où l'on suspecte la céphalotine.

- Monsieur BLA... âgé de 62 ans est hospitalisé en mars, à la Pitié, pour bilan d'arthralgie avec fièvre à 38° C. Le malade va recevoir un traitement de CEPHALOTINE (4 g. par jour. Dose totale 116 g.) quand au 29e jour de ce traitement le 9 mai, survient une pyrexie à 39° C. avec à la NFS., 80 PN par mm³, 100.000 plaquettes, les réticulocytes à 112.000. L'évolution hémalogique sera simple réparation rapide de la neutropénie en une semaine. Les moelles sont riches sans aspect particulier dans le sang une myélémie à 3 % lors de la réparation. L'accident est rattaché à la prise de céphalotine.

Au total, un accident de cytopénie vraisemblablement médicamenteuse (céphalotine) d'évolution simple.

OBSERVATION n° 7 -

~~Une~~ récédive vraisemblable d'agranulocytose au Pyramidon

- Madame HEL... âgée de 72 ans présente le 5 août 1970, une fièvre à 39° C. avec un syndrome abdominal occlusif, elle est hospitalisée en chirurgie où l'on va découvrir l'agranulocytose ; à noter que la malade avait déjà présenté un tel accident vite résolutif 7 mois auparavant (Pyramidon).

Le 7 août à la NFS il existe une agranulocytose sévère avec 400 leucocytes, 120.000 plaquettes, 11,5 g. d'Hb., 20.250 réticulocytes, une moelle riche avec une absence de tout élément granuleux, où les seuls mégacaryocytes et les érythroblastes sont normalement représentés, une plasmocytose à 11 %. L'état clinique est d'emblée dramatique, avec une fièvre à 40° C., des hémocultures positives au colibacille un coma dès l'entrée, avec encombrement pharyngolaryngé, le décès survient 48 heures après l'arrivée, semblant bien lié à la septicémie à colibacille.

Au total, une récédive d'agranulocytose au Pyramidon d'évolution mortelle.

OBSERVATION n° 8 -

Une récédive certaine d'agranulocytose au Pyramidon.

- Madame DEL... âgée de 62 ans qui a déjà présenté un épisode d'agranulocytose rattaché au PYRAMIDON en 1960 prend divers antalgiques pour une coxarthrose. Le 1er juillet, il lui est prescrit une ordonnance de LIMALINE (amidopyrine).

Le 10 juillet, une sensation de malaise décide Madame D... à consulter à l'Hôpital de Créteil. Il existe une fièvre à 38° C., une angine, à la NFS, 300 PN par mm³. L'amélioration tant clinique, apyrexie au 5e jour, qu'hématologique, 1.500 PN par mm³, le 13 juillet est donc rapide. La moelle pratiquée est riche sans anomalie particulière.

Au total, récédive certaine d'agranulocytose au Pyramidon, sans complication particulière. La recherche d'anticorps anti-leucocytes est négative.

OBSERVATION n° 9 -

Une agranulocytose à la Phénindione

- Monsieur COT... âgé de 74 ans reçoit de la PINDIONE pour un angor depuis décembre 1969. Quand au 60e jour de ce traitement, le 14 février 1970, monsieur C... fait une angine avec fièvre régressant mal sous antibiotique, une NFS pratiquée retrouve 600 globules blancs.

La phényl-indane-dione est arrêtée le 20 février. Hospitalisé le 22 février, le tableau comporte une fièvre à 39° C., une dysphagie, et parallèlement à l'angine il s'est développé une éruption érythémateuse et squameuse siégeant d'abord sur les mains, puis qui se généralise. La NFS confirme l'agranulocytose, la ponction sternale, l'absence de lignée granuleuse ; dès le premier jour, il existe une insuffisance rénale à diurèse conservée (clearance de la créatinine à 10 ml/mm et protéinurie, à 1 g. par 24 h.) qui ne nécessitera pas d'épuration extra-rénale. Le bilan hépatique sera rigoureusement normal. L'évolution se fait vers l'amélioration puis la guérison de l'agranulocytose en une quinzaine de jours.

La régénération médullaire le 3 mars comporte un aspect de blocage au stade promyélocytaire et myélocytaire. Enfin citons une anémie à 9 g. au 20e jour. L'insuffisance rénale va guérir en un mois et demi. L'éruption cutanée va régresser lentement pour disparaître seulement au 6e mois. Les études immuno-hématologiques de recherche d'anticorps ont été négatives.

Au total, un accident hématologique cutané et rénal à la Phényl-INDANE-DIONE d'évolution favorable.

OBSERVATION n° 10 -

Une agranulocytose au Pyramidon.

- Madame BER... âgée de 31 ans présente depuis mars 71 des douleurs pelviennes pour lesquelles elle prend de temps en temps un dérivé de l'AMIDOPYRONE. Le 11 juin, apparition brutale de fièvre à 39°, de céphalées, de frissons. Madame B... est hospitalisée à l'Hôpital de St-Quentin, le 13 juin, où la NFS systématique le 14, découvre une neutropénie à 600 PN par mm³, une thrombopénie à 75.000, des réticulocytes à 8.000. La moelle pauvre objective un aspect de blocage de maturation au niveau des myéloblastes. La malade est transférée à Créteil le 17 juin, la fièvre à 40° C. va céder rapidement en 12 heures sous traitement antibiotique associé en fait à une réparation hématologique rapide de son agranulocytose. Les épreuves de recherches d'anticorps anti-leucocytes ont été négatives.

Au total, un accident classique d'agranulocytose au Pyramidon rapidement résolutif en une dizaine de jours.

OBSERVATION n° 11 -

Une récédive d'agranulocytose au Pyramidon.

- Monsieur MAZ... âgé de 48 ans prend une boîte de SIDARENE (noramido-pyrine pour traitement d'une sciaticque ; dernière prise le 26 septembre 1970. Le 3 octobre, brutalement fièvre à 39° C. avec angine et dysphagie, la fièvre ne baissant pas sous antibiotiques, Monsieur M... est hospitalisé à l'hôpital de Guéret le 9 octobre, où la NFS systématique affirme l'agranulocytose à 50 PN par mm³, avec des plaquettes à 160.000. L'évolution sera rapidement favorable avec ébauche de réparation médullaire le 22 octobre, et fin de l'agranulocytose avec réparation complète le 26 octobre.

- Mais Monsieur M... bien que prévenu des dangers des dérivés du Pyramidon va faire une récédive grave au printemps 71. Pour une infection dentaire suivie d'extraction avec séquelles d'ostéite, Monsieur M... reprend du PYRAMIDON, jusqu'au 1er mai 71 ; il existe alors une fièvre à 38° - 39° C. depuis près de 10 jours. Le malade est réhospitalisé à l'hôpital de Guéret, avec à l'entrée 150 PN par mm³, 180.000 plaquettes ; devant la persistance de l'agranulocytose au bout d'une semaine, le patient est transféré à Créteil. L'état clinique est peu favorable, avec l'existence de deux foyers inflammatoires, l'un dentaire, l'autre de la région anale. Au nouveau bilan l'agranulocytose persiste le 8-9 mai, avec 23 PN par mm³, 8.000 réticulocytes, 197.000 plaquettes ; une moelle sans élément granuleux, une plasmocytose à 34 %. Le 14 mai, s'ébauche la réparation tant périphérique que médullaire, avec un aspect de blocage au stade des promyélocytes, réparation complète le 18 mai. Mais la fièvre persiste à 40° C. en rapport avec l'extension du foyer infectieux périnéal qui réalise une véritable fonte purulente de cette région, qui va imposer pour sa cicatrization et sa détersion une intervention à type de colostomie. Enfin la recherche d'anticorps anti-leucocytes s'est révélée négative.

Au total, récédive d'une agranulocytose médicamenteuse longue dans sa réparation, et particulièrement grave par ses séquelles d'origine infectieuse.

OBSERVATION n° 12 --

Un accident d'agranulocytose aiguë d'étiologie indéterminée.

- Monsieur HAB... âgé de 65 ans, présente le 24 mai 1971 une dysphagie avec hyperthermie à 38° - 40° C. La NFS pratiquée retrouve 250 globules blancs par mm³. Le 26 mai conduit à l'hôpital de FLERS, l'état s'est aggravé, frissons, température à 40° C., subictère, angine vésiculeuse, avec 350 GB par mm³ à la NFS et une moelle désertique. Le 28 mai, Monsieur H... est adressé à Créteil où l'on confirme l'agranulocytose avec une thrombopénie à 37.000 plaquettes mais présence de mégacaryocytes dans la moelle. Le 29 mai une brutale perte de connaissance d'étiologie non évidente est bientôt suivie de complication, une détresse respiratoire fait transférer le patient au centre de réanimation, où successivement vont survenir un oedème pulmonaire, des troubles du rythme cardiaque, nécessitant plusieurs cardioversions, une hyperazotémie.

La fièvre persiste, malgré une antibiothérapie massive (les hémocultures sont négatives), malgré une transfusion de globules blancs normaux, le 2 juin, qui n'a d'effet ni sur la fièvre ni sur la formule blanche. A noter sur le plan immunologique la positivité de la recherche d'anticorps anti-plaquettes et anti-leucocytes (mais il s'agit d'iso-anticorps). Le malade va décéder le 4 juin d'arrêt cardiaque, avec un aspect hématologique non modifié, persistance de la granulopénie et de la thrombopénie au 13e jour.

Au total, une agranulocytose grave dont l'étiologie n'est pas déterminée mais ayant beaucoup de similitude avec un accident toxique d'intolérance médicamenteuse.

OBSERVATION n° 13 -

Une agranulocytose au Pyramidon.

- Madame CAP... âgée de 41 ans présente brutalement le 17 octobre, frissons, sueurs, fièvre à 40° C. Elle est traitée par antibiotiques, devant l'échec de ceux-ci une NFS est pratiquée qui découvre une agranulocytose à 20 PN par mm³, le 23 octobre la malade avait interrompu avant la poussée de fièvre un traitement de 25 jours de PYRAMIDON (2 comprimés par jour), pour des douleurs rhumatismales.

A l'entrée à Créteil, il existe 0 Polynucléaires par mm³, 20.000 réticulocytes, 260.000 plaquettes. La moelle comporte une aplasie granuleuse avec présence de mégacaryocytes. Les moelles du 27 et 30 octobre sont toujours aplasiques.

Le 28 octobre devant la persistance de l'agranulocytose, de la fièvre à 40° C., malgré une antibiothérapie massive. Deux perfusions de concentrés de globules blancs de donneurs normaux sont pratiquées, déterminant une apyrexie rapide et complète à 37° C. Mais celle-ci est brève, à la 12e heure la fièvre montant à 40° C. Enfin au 14e jour réapparition des polynucléaires dans le sang, avec un aspect de blocage médullaire des myélocytes, une myélémie à 3 %. La réparation est complète au 19e jour.

Au total, une agranulocytose avec réparation un peu longue qui peut poser le problème d'une prise plus prolongée du médicament.

OBSERVATION n° 14 -

Une troisième récurrence d'agranulocytose au pyramidon.

- Madame L..., âgée de 50 ans, présente le 4 mars 1971, brutalement une fièvre à 40° C., une angine avec dysphagie. Hospitalisée à l'Hôpital de Bayonne, le diagnostic d'agranulocytose va être porté sur la cytopénie. 1.400 globules blancs dont 1 % de PN.

La malade est transférée à Créteil le 6 mars, la fièvre est inchangée à 40° C., 0 % de PN par mois, une plasmocytose à 8 %, une thrombopénie à 71.000 plaquettes. Dans la moelle la série granuleuse est désertique, les mégacaryocytes à deux croix, il existe une plasmocytose médullaire à 35 %. La malade reçoit une antibiothérapie à forte dose de G + C. Mais brutalement à la 12e heure d'hospitalisation la malade va décéder.

(Il faut noter qu'il existait un foyer infectieux pulmonaire). Enfin la recherche d'anticorps anti-leucocytes s'est trouvée négative.

Au total, une troisième récurrence d'agranulocytose vraisemblablement au Pyramidon, avec une aplasie d'évolution mortelle.

OBSERVATION n° 15 -

Une quatrième récurrence d'agranulocytose au Pyramidon.

- Mademoiselle SPA... âgée de 45 ans, présente déjà dans ses antécédents trois accidents d'agranulocytose toxique au Pyramidon, remontant successivement à mai 1953, agranulocytose avec abcès pelvien ; juillet 1958, une semaine après une prise d'OPTALIDON, agranulocytose avec septicémie qui se réparera en 15 jours, juin 1965 enfin dernière récurrence.

- Pour l'épisode actuel le 6 avril 1970, apparition brutale de frissons, fièvre à 40° C., l'agranulocytose sera confirmée le 11 avril. Mademoiselle S... est hospitalisée à Créteil, le 17 avril pour syndrome septicémique avec une hyperthermie à 41° C. Sur le plan hématologique, 0 PN par mm³, des plaquettes à 160.000, des réticulocytes à 44.000, dans la moelle absence de lignée granuleuse, des mégacaryocytes à deux croix, des plasmocytes à 11 %. La malade reçoit une antibiothérapie massive comportant C + G. puis R + C. puis R + G. Le 21 avril survient une hypothermie brutale avec collapsus évoquant un choc à germe gram négatif. Des transfusions de globules blancs de donneurs normaux seront pratiquées le 20 - 21 - 22 - 23 - 24 avril, puis des globules blancs de LMC, le 28 et le 30 avril.

Ces transfusions modifient la courbe de la fièvre donnant une apyrexie le matin, un clocher à 39° - 40° C., le soir avec des hémocultures négatives. Il n'y a pas d'effet sur le sang périphérique. Le 4 mai seulement après un mois d'aplasie, réapparition des polynucléaires dans le sang, la moelle se normalise entre le 4 et le 8 mai, (avec un déblocage médullaire partielle, suivie d'un aspect de blocage au stade des myélocytes).

Enfin de volumineux abcès d'un pus, amicrobien collectés au niveau des fesses, nécessite une mise à plat chirurgicale. La recherche des anticorps anti-leucocytes a été négative.

Au total, une quatrième récurrence d'agranulocytose au pyramidon, particulière par sa durée d'un mois et sa sévérité.

OBSERVATION n° 16 -

Une récédive d'agranulocytose au Pyramidon.

- Madame FAG... âgée de 27 ans est hospitalisée le 14 octobre, pour une agranulocytose au PYRAMIDON. Elle prenait depuis le 6 octobre du Salgydal (amidopyrine) et des suppositoires de compralgyl (amidopyrine) pour des maux de dents. Le 10 octobre hyperthermie à 40° C. avec antrax du cou puis de la joue droite.

- Le 13 octobre une NFS en ville retrouve 300 PN par mm³, ce qui dirige la malade vers Créteil. A noter que Madame F... a déjà présenté un épisode identique en 1963.

A l'entrée fièvre à 38° C. qui va tomber dans les 24 heures, aux examens hématologiques la moelle est riche avec déjà un aspect de blocage de la maturation au stade promyélocytes -, - myélocytes, dans le sang périphérique, il existe une myélémie à 20 %, des plaquettes à 110.000.

Le 15 octobre 56 % de polynucléaires pour un chiffre de 4.400 globules blancs, dès lors l'évolution est sans histoire, les lésions cutanées (à germes pyocyaniques) régressent sans séquelles. Enfin la recherche d'anticorps anti-leucocytes a été négative.

Au total, une rechute d'agranulocytose au pyramidon, d'évolution la plus classique, très rapidement résolutive.

OBSERVATION n° 17 -

Une agranulocytose au Pyramidon.

- Monsieur HUI... âgé de 54 ans est hospitalisé dans le service de neurologie pour une syringobulbie. Des NFS hebdomadaires sont pratiquées. La NFS du 1er avril est normale, quand après la prise de 2 suppositoires de salgydal (amidopyrine), (la date de la première prise étant non précisée), apparition le 7 avril d'une neutropénie à 360 PN par mm³. La prise de SALGYDAL se poursuit jusqu'au 11 avril, date de son transfert à Créteil.

A l'entrée il existe une fièvre à 38° C., mais la tolérance générale est bonne. Il n'y a pas de signes infectieux sévères, sur le plan hématologique il existe 20 PN par mm³, sans anémie, une réticulocytose à 44.000 et des plaquettes à 283.000. La moelle du 13 montre déjà un démarrage médullaire partielle. L'évolution sera simple; sortie d'aplasie le 20 avril, avec une apyrexie rapide, une réparation complète avec normalisation du sang périphérique le 22 avril. Enfin la recherche d'anticorps anti-leucocytes s'est révélée négative.

Au total, un accident d'agranulocytose avec une réparation médullaire et sanguine plus longue du fait de la persistance de la prise. A noter malgré tout la très bonne tolérance de l'aplasie granuleuse.

OBSERVATION n° 18 -

Une agranulocytose associée à la prise de Bactrim*.

- Madame GRA... âgée de 72 ans est mise par son médecin traitant au Bactrim* (2 gellules par jour) le 1er juin 1971 pour un syndrome pulmonaire sans fièvre. Le 13e jour apparition de frissons avec fièvre à 38° SC, troubles pharyngés. La prise de Bactrim* est arrêtée spontanément par le malade.

Devant la persistance de cette fièvre sous antibiotiques, une NFS est pratiquée le 17 juin, qui découvre une agranulocytose avec une neutropénie à 120 PN par mm³. La malade entre le jour même à Créteil. A l'entrée assez bon état général, avec 310 PN par mm³, des plaquettes à 180.000, des réticulocytes à 12.000, sans anémie.

La moelle est d'une grande richesse en pleine poussée régénérative avec un aspect de blocage de maturation au stade des myélocytes. L'évolution se fait sans aucun problème, avec la normalisation du sang périphérique au 8e jour. Enfin la recherche d'anticorps anti-leucocytes a été négative.

Au total, une agranulocytose associée à la prise de Bactrim. Il est peu probable que ce soit le TRIMETHOPRIM qui en soit responsable vu les faibles doses reçues mais plus tôt le sulfamide associé dans le médicament (SULFAMETHOXAZOLE).

OBSERVATION n° 19 -

Une agranulocytose au Pyramidon.

- Monsieur MEY... Âgé de 69 ans est hospitalisé à Créteil le 12 mai 1971, il présente depuis le 10 une fièvre en plateau à 39° - 40° C., un ictère intense précédé de douleurs de l'hypochondre droit (malade dont la lithiase biliaire était connue). Ces crises déjà anciennes ayant fait prescrire depuis quelques mois des antalgiques contenant des dérivés de l'amidopyrine (la dernière prise est non précisée).

A l'entrée on est frappé par l'existence de lésions pharyngées et buccales avec ulcération, d'une fièvre à 40° C. et sur le plan hématologique d'une leucopénie à 700 éléments et 8 % de PN, sans anémie mais avec une réticulocytose à 33.000, des plaquettes à 200.000.

La fonction sternale confirme l'atteinte isolée de la lignée granulreuse. Au 8e jour, la fin de l'épisode est marquée par l'apyrexie et la réapparition des PN dans le sang, la moelle régénère avec un aspect de déblocage partielle de la maturation. Enfin la recherche d'anticorps anti-leucocytes a été négative.

Au total, un accident typique d'agranulocytose au Pyramidon avec une aplasie brève d'évolution rapidement favorable.

B - ANALYSE DES OBSERVATIONS

Dix neuf cas d'agranulocytoses aiguës graves d'origine vraisemblablement médicamenteuse ont été rassemblées en quelques mois, dans un même service d'hématologie. A leur propos on peut analyser successivement :

I - LES ETIOLOGIES

- les médicaments en cause
- les cas douteux.

Nos observations rassemblent :

1 - Treize cas d'agranulocytose au Pyramidon. D'emblée il faut dire pour cette variété d'intoxication, en comparaison des cas de phénindione ou de carbimazole, les difficultés de mise en évidence d'un médicament dont l'usage est souvent si fréquent qu'il est déjà inconsciemment ou non, souvent innocenté par le patient.

- Dans six cas la susceptibilité à l'amidopyrine était déjà connue avec certitude, les patients ayant déjà présenté un accident d'agranulocytose (observations : 5 - 7 - 8 - 11 - 14 - 15). Et dans ce groupe, pour deux malades il s'agissait d'un 3e accident (obs. 14), du 4e épisode pour un autre (Obs. 15). Enfin dans un 7e cas l'antécédent d'agranulocytose est vraisemblable, mais il n'a pu être établi avec certitude (obs. 16).

2 - Un cas d'agranulocytose à la P.I.D., (phényl-Indane-Dione) (Obs. 9).

3 - Un cas d'agranulocytose à un anti-thyroïdien de synthèse le carbimazole (obs. 4).

4 - Un cas d'agranulocytose à l'association antibiotique, Triméthoprim-Sulfaméthoxazole (Bactrium[®]) (obs. 18).

5 - Deux cas d'agranulocytose où la nature du médicament en cause ne peut être affirmé avec certitude. Dans l'observation n° 1, trois médicaments : céphalotine-Phénobarbital-centrophénoxine, peuvent être séparément ou associés, tenus pour responsable.

Mais il n'y a pas de possibilité d'intoxication exogène dans le cas très particulier de ce malade, qui opéré pour une rupture d'anévrisme carotidien, était dans un coma depuis plusieurs semaines quand l'accident médicamenteux s'est déclaré.

Dans l'observation n° 6, un seul produit est mis en cause la céphalotine, mais il est impossible d'éliminer avec certitude, malgré les affirmations du patient, une prise associée d'un autre médicament, comme un dérivé de l'amidopyrine par exemple.

6 - Un cas particulier d'observation douteuse (obs. 12).

- l'accident hématologique d'agranulocytose n'a pu être rattaché avec certitude à une prise médicamenteuse précise. C'est le type même de l'observation ambiguë, posant le problème en l'absence de tout facteur étiologique d'une insuffisance médullaire aiguë primitive ou d'un accident médicamenteux méconnu.

- Ainsi la recherche d'une intoxication médicamenteuse doit être dans sa méthode fondamentalement minutieuse. En règle il s'agit d'une opération délicate (en particulier pour les cas de Pyramidon), ou un interrogatoire prolongé retrouve dans les jours précédents une notion de prise médicamenteuse. Mais il va falloir encore beaucoup d'effort pour faire préciser le type du produit, les posologies, les dates de début et de la fin de la prise des médicaments.

AU TOTAL :

- Ces observations d'agranulocytoses rassemblent :

- 13 cas d'intolérance au Pyramidon
- 1 cas d'intolérance à la phénindione
- 1 cas d'intolérance au Carbinazole
- 1 cas d'intolérance au Bactrium[®])

- 2 cas d'intolérance médicamenteuse sans certitude sur l'agent responsable
- 1 cas sans preuve de prise médicamenteuse.

II - L'ASPECT CLINIQUE

- terrains
- âges
- manifestations.

1 - Conditions étiologiques.

- Ces accidents surviennent plus souvent chez la femme (12 observations) que chez l'homme (7 obs.). Cette différence est encore plus marquée, si l'on ne considère que la série des Pyramidons, la plus représentative (10 observations féminines pour 3 masculines). La population féminine prenant plus volontiers des médicaments antalgiques (les douleurs rhumatismales et abdominales étant le plus souvent incriminées dans nos cas).

- Le terrain psychologique semble devoir être mentionné. Dans quelques cas il existe chez les patients des troubles du comportement notoire (obs. 15 - 11 - 7). En particulier chez les récidivistes il semble exister une certaine crédulité, faite d'indifférence ou de défiance. La consommation médicale excessive dans ces cas n'est qu'un aspect correspondant souvent à une forme de psychisme particulière.

- L'âge des malades est variable pour le groupe des observations de Pyramidon, il s'étend de 17 à 74 ans, avec deux maximums dans la tranche d'âge de 50 à 60 ans et de plus de 70 ans.

2 - Les manifestations - les circonstances - l'aspect clinique.

- C'est le tableau classique de l'angine décrite par Schultz en 1922, comportant associé à une angine ulcéro-nécrotique, un syndrome infectieux et une hyperthermie d'apparition brutale ; le reste de l'examen clinique étant normal, en particulier la rate et les aires ganglionnaires. En fait ce tableau clinique peut être très différent ou trompeur. L'angine est inconstante et associée à celle-ci ou isolée, lorsqu'elle fait défaut d'autres foyers infectieux de topographie variable (69) peuvent être retrouvés au premier examen.

Parfois c'est une simple fatigue avec une altération de l'état général qui conduit à faire pratiquer un bilan sanguin, qui découvre fortuitement la granulopénie. Autant d'éléments retrouvés dans nos observations qui comportent.

- Neuf cas présentent à l'entrée un aspect d'angine du type Schultz (obs. 2 - 5 - 8 - 9 - 11 - 12 - 14 - 16 - 19). Deux cas se présentent comme de pseudo-urgence chirurgicale (obs. 7 - 5). Deux cas sont des découvertes d'examens systématiques de NFS (obs. 1, 4) ; trois fois associés à l'angine il existait des foyers infectieux de localisations diverses (du cou obs. 16 ; pulmonaire obs. 11 ; dentaire et anale obs. 14). Pour les autres observations l'angine était absente, la symptomatologie dissociée, limitée à une pyrexie élevée, isolée, mais d'apparition brutale. C'est dire que bien souvent, c'est un épisode fébrile, rebelle à un traitement antibiotique, qui fait pratiquer une NFS qui découvre alors la granulopénie.

Au total un accident souvent stéréotypé mais peu évocateur dont le diagnostic repose sur la numération sanguine (NFS).

III - L'ASPECT HEMATOLOGIQUE A L'ENTREE

- dans le sang
- dans la moelle

1 - Dans le sang

a - Pour les treize observations d'intolérance au Pyramidon, l'anomalie majeure est représentée par l'agranulocytose.

- La granulopénie est constante, toujours inférieure à 300 PN/ mm^3 . Pour sept observations (obs. 2 - 3 - 5 - 7 - 13 - 14 - 15) il y a zéro PN par mm^3 et jamais plus, de 50 dans l'observation 19, de 150 dans l'observation 12. Pour les observations 8 - 10 et 16 les chiffres de 300 et de 600 PN par mm^3 correspondent en fait au début proche de la régénération médullaire.

- Le chiffre de globules blancs est rarement inférieur à 1.000 blancs, les formules montrent le plus souvent une absence de tous éléments autre que les lymphocytes, il n'y a jamais de monocytoses sauf dans un cas (obs. 9).

- Une thrombopénie existait d'emblée dans cinq cas (obs. 3 - 7 - 10 - 14 - 16).

- Une réticulocytopénie (réticulocytes inférieurs à 25.000 par mm^3) est retrouvée dans 5 cas, (obs. 3 - 7 - 11 - 13 - 10).

b - Pour les autres observations on note :

- Dans les cas 1 et 4 une granulopénie complète avec une absence totale de PN (obs. 1 - céphalotine - centrophénoxine - phénobarbital et obs. 4 - carbimazole) ; 80 PN par mm^3 et 310 PN par mm^3 , pour les observations 6 et 18 (obs. 6 - céphalotine - obs. 18 Bactrim^{*}), chiffres qui s'expliquent par la reprise de la production médullaire.

- Une thrombopénie initiale dans trois cas :

- obs. 1 (céphalotine - centrophénoxine-phénobarbital)
- obs. 4 (carbimazole)
- obs. 12 (x ?)

- Une réticulocytopénie dans trois cas :

- obs. 1
- obs. 4
- obs. 18 (Bactrim[®]).

2 - Dans la moelle

a - Lignée granuleuse

- Chez douze malades, des ponctions de moelles ont été pratiquées assez tôt par rapport au début clinique de l'agranulocytose médicamenteuse pour pouvoir prétendre apporter des éléments de valeurs sur les phénomènes initiaux médullaires.

α - Douze fois, une aplasie de la lignée granuleuse est bien prouvée avec un taux de granuleux très inférieur à un pourcentage de 10 % dans des moelles pauvres (obs. 2 - 3 - 4 - 5 - 7 - 9 - 11 - 12 - 13 - 14 - 15 - 19) dont neuf pyramidons. L'aplasie apparaît plus complète encore pour huit des observations précédentes où les chiffres de granuleux sont quasiment nuls, (observations précédentes sauf les obs. 9 - 13 et 14).

- Sur un plan qualitatif (tableau III), ces insuffisances granuleuses comportent :

- pour trois observations, l'aplasie granuleuse est telle qu'aucun élément granuleux n'est retrouvé (obs. 4 - 12 - 15).

- pour huit observations les seuls éléments granuleux retrouvés sur

des frottis de lames pauvres sont des myéloblastes (et toujours moins de 5 % du pourcentage des éléments médullaires), (obs. 2 - 5 - 7 - 9 - 11 - 13 - 14 - 19).

- Pour un cas (obs. 3) alors que l'aplasie complète est affirmée en biopsie médullaire, l'aspect médullaire comportait :

- myéloblastes	2
- promyélocytes	2
- myélocytes	1
- métamyélocytes	3
- polynucléaires	13

β - Une fois en fin d'agranulocytose la première moelle comportait l'aspect particulier suivant (obs. 17) :

- myéloblastes	1,5
- promyélocytes	4,5
- myélocytes	6
- métamyélocytes	3,5
- polynucléaires	2

γ - Pour quatre observations il s'agissait déjà d'aspect de régénération signant la fin de l'agranulocytose (obs. 8 - 10 - 16 - 18).

ξ - Enfin pour deux observations (1 et 6) les aspects médullaires ne peuvent être rapportés avec précision.

b - L'étude des autres lignées médullaires principales, érythrocytaire et mégacaryocytaire est plus difficile, sa signification d'interprétation délicate à la simple ponction. Mais une érythroblastopénie est retrouvée dans un cas (obs. 4) et par deux fois au moins (obs. 3 - 4), l'insuffisance médullaire aiguë touchait les trois lignées myéloïdes, le résultat d'une biopsie médullaire pratiquée dans l'un de ces cas (obs. 3) vient confirmer avec certitude l'aplasie globale de la moelle.

c - Les plasmocytes.

Une plasmocytose médullaire supérieure à 10 % est relevée dans 7 cas (obs. 3 - 4 - 5 - 7 - 11 - 14 - 15), toutes de pyramidons sauf pour l'observation 4 (carbimazole (voir tableau VIII)).

- En résumé :

- L'aspect hématologique à l'entrée des malades est remarquable par la constance du phénomène fondamental de l'agranulocytose totale, tant médullaire que périphérique.

- Agranulocytose associée dans huit cas à une thrombopénie (obs. 1 - 3 - 4 - 7 - 10 - 12 - 16 - 19) dont cinq pyramidons dans huit cas à une réticulocytopénie initiale (obs. 1 - 3 - 4 - 7 - 11 - 13 - 18 10).

- Quatre cas associaient d'emblée à l'agranulocytose, thrombopénie et réticulocytopénie (obs. 1 - 3 - 4 - 7) dont trois pyramidons.

- Sept cas présentaient une élévation supérieure à 10 % des plasmocytes de la moelle (obs. 3 - 5 - 7 - 11 - 14 - 15 - 4), dont six cas de pyramidons.

Enfin noter que l'étude des séries mégacaryocytaire et érythrocytaire ne peut être rapportée valablement, les moelles pauvres étant d'interprétation difficile, seule la biopsie de la moelle serait significative. Malgré tout dans 2 cas l'aplasie globale paraît indiscutable (dont une observation de pyramidon (obs. 3), l'autre de carbimizole (obs. 4).

IV - L'EVOLUTION DES AGRANULOCYTOSES REGRESSIVES

1 - La durée de l'aplasie

- En l'absence de critères d'appréciations directes, le début de l'aplasie est compté à partir du début de la fièvre, véritable témoin de la granulopénie. La fin de l'aplasie se traduit par la réapparition des polymucléaires dans le sang qui s'associe le plus souvent à l'apyrexie pour les cas simples.

Pour le groupe de patient étudié à l'évolution favorable, la réparation s'effectue au mieux le 6e jour de la fièvre au 30e jour pour le cas le plus prolongé ; soit :

- 6 observations où la réparation est effective avant le 10e jour (obs. 8 - 10 - 16 - 18 - 6 - 8) dont 5 cas de pyramidon

- 4 observations où la réparation est effective avant le 15e jour (obs. 2 - 11 - 13 - 17) ; tous des cas de pyramidon,

- 4 observations où la réparation ne s'annonce seulement et dans le cas le plus favorable au 20e jour,

- 1'obs. 5 au 20e jour (pyramidon)
- 1'obs. 9 au 20e jour (P.I.D.)
- 1'obs. 3 au 26e jour (pyramidon)
- 1'obs. 15 au 30e jour (pyramidon).

2 - La moelle

a - L'aspect de la moelle pendant la régénération.

- A la reprise des mécanismes de la dynamique médullaire trois aspects de moelle peuvent être décrits.

α - L'aspect dit en arrêt de maturation ou de "blocage". Cette terminologie fait appel à l'hypothèse physiopathogénique d'une interruption de la maturation des cellules de la lignée granuleuse, coïncidant avec la disparition complète des polynucléaires du sang. La moelle se caractérisant par une absence d'éléments différenciés, polynucléaires, métamyélocytes, les formes les plus jeunes paraissant "s'accumuler" dans la moelle surtout aux stades des myéloblastes ou des promyélocytes.

- Dans dix observations un aspect de "blocage" de la maturation a été observé deux fois au stade des myéloblastes, une fois au stade des promyélocytes, sept fois au stade des myélocytes (tableau IV).

β - L'aspect d'hypoplasie médullaire partielle (ou de "déblocage" ou d'inhibition médullaire partielle). Il s'agit d'une anomalie déjà signalée comportant un aspect sans "trouble apparent, de la maturation ou la densité cellulaire des frottis d'abord très faible, augmentent progressivement dans sa totalité pour devenir normal en quelques jours" (5) pouvant conduire à un stade intermédiaire d'aspect de "blocage" de maturation.

- Dans quatre cas un aspect de déblocage partiel de la moelle est retrouvée (tableau V) (obs. 3 - 15 - 17 - 19 toutes de pyramidon). Et trois fois cet aspect médullaire a conduit secondairement à une image "d'arrêt" de la maturation (pour le 4e cas il n'a pas été pratiqué d'autre ponction sternale).

γ - Les moelles normales riches

- C'est le terme ultime de la réparation médullaire. Il suit les stades précédents en particulier les aspects de "blocages". Et déjà dans le sang il peut exister une myélémie, une macrocytose. La réascension des polynucléaires va s'amorcer, le terme de l'accident est alors proche.

b - Les plasmocytes

- Sept malades présentaient à l'entrée un taux de plasmocyte médullaire très supérieur à 10 % (obs. 3 - 5 - 7 - 11 - 14 - 15 - 4) et cette plasmocytose s'est développée. Dans un cas elle est apparue secondairement (obs. 19). Elle s'est associée à une augmentation du taux sanguin des plasmocytes dans 3 cas (obs. 3 - 5 - 19). Pour un patient (obs. 3 - pyramidon) l'existence d'une plasmocytose médullaire à 29 % associée à une lymphocytose à 42 % a conduit à la biopsie de la moelle, qui en affirmant l'existence d'une aplasie globale des trois lignées myéloïdes, éliminera toute véritable infiltration médullaire. Il faut noter que cette plasmocytose accompagnait (trois des cinq agranulocytoses mortelles (obs. 4 - 7 - 14), ainsi que trois de nos quatre cas d'agranulocytose régressive à l'aplasie prolongée (obs. 3 - 5 - 15), (voir tableau I). La répartition que montre le tableau (IX) étudiant le rapport de la durée de l'aplasie au taux de plasmocytes de la moelle, n'est pas une répartition au hasard et il y a une corrélation entre le taux de la plasmocytose et la durée de l'aplasie.

3 - Le sang

a - Une myélémie est retrouvée, trois fois en début et une fois en fin de phase de régénération (obs. 5 - 6 - 3 - 16) et trois fois cette myélémie suit ou accompagne un aspect de "blocage" médullaire.

b - La cinétique de réapparition des polynucléaires.

Dans deux cas on constate une régénération importante (obs. 5 - 9) avec des chiffres de polynucléaires supérieur à 6.000 éléments à la 48e heure, dans un cas (obs. 9), au 6e jour dans l'autre (obs. 5). Une fois cette poussée s'est associée à une thrombocytémie à 780.000 plaquettes.

Dans tous les autres cas, la réparation est bien amorcée au 3e - 4e jour après le démarrage de la moelle. Mais les courbes de sorties des polynucléaires objectivent une remontée lente sans hyperleucocytose (tableau XII). En moyenne au 3e - 4e jour de la reprise médullaire, le chiffre de 2.000 PN par mm³ est atteint, dépassé ou approché. Puis la progression est plus lente 3.000 - 4.000 PN au 15e jour seulement.

c - l'action des polynucléaires sur la courbe thermique.

La réapparition des polynucléaires va rapidement se traduire par la défervescence thermique. Schématiquement on observe que la fièvre disparaît dans les 36 heures précédant ou suivant le retour des PN dans le sang. Le

tableau VI montre le chiffre de PN le jour la veille ou le lendemain de l'apyrexie. En moyenne celle-ci en l'absence de foyers de localisations infectieuses survient pour des chiffres de 500 à 1.500 PN par mm³.

d - La lignée rouge

- Cinq fois l'étude des NFS a permis d'objectiver une anémie d'installation retardée (obs. 1 - 3 - 5 - 9 - 11) (4 pyramidons + 1 PID). Trois fois la réticulocytose initiale était effondrée (pour les deux autres cas les réticulocytes d'entrée n'ont pas été recherchés).

e - La lignée plaquettaire

- Parmi les thrombopénies initiales des agranulocytoses régressives (obs. 3 - 10 - 16), on a noté un retour à la normale du chiffre des plaquettes.

- Deux fois une thrombopénie retardée et modérée d'évolution transitoire (obs. 9 - 15).

- Pour un cas (obs. 5-pyramidon) alors qu'au 7^e jour de la fièvre, les plaquettes étaient à 365.000, la régénération s'est accompagnée d'une poussée d'hyperplaquettose à 784.000.

f - Les plasmocytes

- Comme il l'a déjà été dit au paragraphe IV - 2 - 5, trois fois une plasmocytose sanguine a été retrouvée et toujours en rapport avec une plasmocytose médullaire (obs. 35 - 14).

g - Les monocytes

- Une monocytose relativement fréquente paraît précéder ou accompagner le retour des polynucléaires. Puis elle semble s'effacer en quelques jours (tableau VII). En fait il s'agit d'un problème d'interprétation délicate, les chiffres ne sont jamais très élevés et comme les NFS avant la réapparition des PN ont été rares, il est difficile de se faire une idée de l'évolution exacte de la monocytose par rapport à celle des polynucléaires.

V - L'EVOLUTION CLINIQUE

1 - Pour les cas simples d'évolution rapidement favorable.

- L'apyrexie marque la fin de la phase aiguë de l'accident comme il a été vu (au paragraphe IV - Le sang c). Elle suit, précède ou accompagne le retour des PN de quelques heures en l'absence de foyers d'infection (tableau VI).

2 - Les cas compliqués

- Ils sont dominés par le problème de l'infection.

- Parmi nos observations on retrouve huit cas d'infections graves (obs. 1 - 3 - 4 - 7 - 11 - 14 - 15 - 16), et facteurs de nombreux décès, infections caractérisées par des hémocultures positives ou la formation de foyers d'infection.

- Les hémocultures ont poussé chez quatre patients et toujours dans le ou les premiers jours. Trois fois il s'agissait de formes pathogènes (obs. 3 - 7 - 4) : colibacilles et pyocyaniques - ces trois malades ont décédé.

- Des foyers de localisation infectieuse ont été retrouvés chez six malades. Sur un plan topographique ces foyers se répartissaient de la manière suivante.

- Au siège de la trachéotomie pour le cas de l'observation 1.

- Un foyer laryngo-pharyngé avec encombrement pour le cas de l'observation 7, associé à une septicémie à colibacille.

- Un anthrax du cou puis de la joue dans l'observation 16.

- Un foyer pulmonaire pour le cas de l'observation 14.

- des abcès collectés au niveau des fesses pour le cas de l'observation 15. Cette collection purulente nécessite une mise à plat chirurgicale pour sa détersion et sa cicatrisation.

- Associée à une ostéite d'origine dentaire, une fonte purulente de la région du périnée oblige à pratiquer une mise à plat chirurgicale associée à une dérivation de colostomie pour assurer la cicatrisation (obs. 11).

Ainsi sur un total de huit patients ayant présenté une infection grave par septicémie ou localisation de foyers, quatre ont décédé (obs. 7 - 14 - 1 - 4) deux autres doivent subir un traitement chirurgical de ces foyers. L'infection représente donc bien la complication la plus redoutable puisque pour quatre des cinq malades décédés, il existe des hémocultures positives et/ou des foyers infectieux, (tableau II).

VI - ELECTROPHORESE ET IMMUNOLOGIE

1 - Les électrophorèses du sérum sanguin ont été pratiquées chez tout les malades.

- Le résultat des chiffres de gamma-globulines comparé au cas ayant une élévation du taux des plasmocytes de la moelle montre sur la courbe du

tableau IX à l'évidence deux groupes de malades. Dans le groupe de malades où la plasmocytose est inférieure à 10 %, il n'y a pas d'hypergammaglobulinémie ; par contre quand la plasmocytose est supérieur à 10 %, elle s'accompagne toujours d'une hypergammaglobulinémie.

2 - L'immuno-électrophorèse du sérum sanguin a été pratiqué dans deux cas (obs. 3 - 10). Celle-ci montre une augmentation globale des globulines gamma.

3 - La recherche des anticorps anti-leucocytes en présence du médicament responsable ou suspect, a été négative dans tous les cas étudiés (obs. 2 - 3 - 5 - 7 - 8 - 9 - 10 - 11 - 14 - 15 - 16 - 17 - 19) (toutes de Pyramidon sauf l'obs. 9 - P.I.D.). Une seule fois des anticorps anti-leucocytes ont été mis en évidence, mais il s'agissait d'iso-anticorps non spécifique. (Examens pratiqués au laboratoire du Professeur J. Dausset).

4 - La recherche d'une immunisation anti-érythrocytaire par les tests de Coombs a toujours été pratiquée. Les résultats en ont été régulièrement négatifs.

VII - LE TRAITEMENT

1 - Les antibiotiques

- Ils sont utilisés dans tous les cas à des doses massives et prolongées, malades isolés en chambre stérile si possible. Les associations suivantes ont été le plus souvent utilisées pour nos patients :

- céphalotine 6-12 g. + gentamycine 2 à 4 mm./kg.
- colistine 5-10 M. + gentamycine 2 à 4 mg./kg.

Dans un seul cas (obs. 10 - pyramidon) ils semblent bien être responsables de la chute thermique. Dans tous les autres cas même après une modulation du traitement, par l'étude de la sensibilité des germes aux antibiogrammes, l'aspect des courbes thermiques n'a pu être modifié, (tableau II).

2 - Les transfusions de globules blancs

- Les moyens utilisés comportent soit :

- le concentré de G.B. de L.M.C. (44)
- le concentré de G.B. de donneurs normaux (20 à 30 donneurs actuellement) (8).

- Six fois des transfusions de globules blancs ont été pratiquées.

α - Quatre patients ont reçu des G.B.N. et pour l'un d'entre eux (obs. 15) ces transfusions ont été répétées, tous les jours pendant cinq jours. Résultat : une fois le chiffre des PN s'est élevé dans le sang. Deux fois la transfusion a déterminé une apyrexie rapide à 37° C., mais elle est brève bientôt suivie d'une réascension thermique à 40° à la 12e heure (obs. : 13 - 15), (tableau de la courbe de température X).

β - Trois patients ont reçu des G.B. de L.M.C. : résultat : une fois le chiffre des PN s'est élevé à 11.000 par mm³, (mais sans apyrexie (obs. 1). Une fois une apyrexie rapide a été constatée (obs. 15), mais avec une réascension à 40° C. à la 12e heure.

En résumé :

pour deux malades ces transfusions ont déterminé une apyrexie transitoire (dont l'aspect et l'allure évolutive est bien évocatrice sur le tableau de la courbe thermique de l'obs. 15 : 5 transfusions de GBN + 2 transfusions de G.B. de L.M.C.) (tableau X).

- Dans deux autres cas, les polymucléaires sont bien apparus dans le sang, mais cela n'a pas eu d'effet sur la température.

- Enfin pour la patiente qui a reçu des G.B. de L.M.C. et qui a survécu, l'examen hématologique est normal après plus d'un an de recul.

C - DISCUSSION

I - Les médicaments en causes

1 - Nos observations

- Elles rassemblent essentiellement sept variétés de spécialités très vraisemblablement responsable :

- les antalgiques et analgésiques avec le Pyramidon
- les antibiotiques avec la céphalotine
- les sulfamides avec le Bactrim*
- les anti-thyroïdiens de synthèse avec le carbimazole
- les anti-coagulants avec la Pindione*
- les barbituriques avec le phénobarbital
- enfin deux produits originaux - le centrophénoxine et le triméthoprim.

Il y a donc deux groupes de produits :

- ceux pour lesquels une toxicité hématologique possible est bien connue,
- ceux pour lesquels les effets hématologiques sont inhabituels, exceptionnels ou méconnus.

a - Les classiques

- Ils intéressent trois produits :
 - le pyramidon
 - la phénindione
 - le carbimazole

α - Le pyramidon

- il a permis à Schultz et Wagner (65) de décrire pour la première fois le syndrome d'agranulocytose en 1922. Syndrome auquel est bientôt rattaché

la prise d'un médicament dérivé de l'amidopyrine. C'est encore dans nos observations le médicament le plus souvent responsable d'agranulocytoses médicamenteuses. En effet dans les 2/3 de ces cas d'agranulocytose, l'accident d'intolérance a pu être rattaché au seul Pyramidon.

β - La phénindione

- C'est quelques années après son introduction dans la thérapeutique qu'ont été décrits les premiers cas d'agranulocytose bénigne en 1953 (35), bientôt suivis des premiers cas d'agranulocytose (Kirkeby - 1954) (26).

γ - Le carbimazole

- C'est un anti-thyroïdien de synthèse qui par rapport aux autres produits du même groupe, thiouracil - propylthiouracil (39), méthimazole (13), est réputé avoir une moindre toxicité hématologique (10).

b - Les cas inhabituels

- Ils intéressent quatre variétés de médicaments :

- le phénobarbital
- la céphalotine
- l'association triméthoprim - Sulfamide
- le centrophénoxine.

α - Le phénobarbital

- La toxicité hématologique du phénobarbital est connue. Elle est responsable dans les cas habituels et pour quelques rares observations seulement, d'anémie mégalo-blastique avec cytopénie et moelle riche (64), réversible après l'arrêt du médicament et l'administration d'acide folique. Mais deux observations d'agranulocytose véritable ont été également rapportées après l'administration du seul phénobarbital (Hadler 1 cas + Palva 1 cas) (27) (48).

β - La céphalotine

- Les accidents hématologiques qui peuvent être observés avec ce produit sont rares. Ils sont d'ordre très différent à savoir :

- les réactions neutropéniques. Elles ont été observées au moins à 4 reprises (elles sont donc rares), par Davis en 1963 et Steven en 1966 (15) (66) et pour l'un de ces cas la moelle présentait un aspect de blocage médullaire.

- Des cas de thrombopénies sont mentionnés dans quelques rares observations ; deux de Steven (66) et pour 1 cas de Sheiman (63).

- La présence de tests de Coombs directe positif est très fréquente, elle est signalée à partir de 1967 pour Gralnick (22) et Moltham (43). En fait certains estiment actuellement que si 65 % des sujets traités par la céphalotine ont un test de Coombs direct positif et davantage même, en cas d'insuffisance rénale associée, il s'agit d'un phénomène d'origine non immunitaire, seulement en rapport avec une liaison, non spécifique entre le complexe formé par l'association céphalotine-protéine et l'érythrocyte (Gralnick 1971 (23) (24).

- Les réactions d'anémies hémolytiques. Deux cas sont décrits en 1969, avec une mise en évidence d'anticorps anti-céphalotine (24), deux autres sont publiés par Gralnick en 1971 (23). Ces cas d'anémie hémolytique sont particuliers :

- par leur rareté, en premier lieu ; dans une série de 150 patients traités par céphalotine, deux seulement ont développé des anticorps anti-céphalotine responsable d'une hémolyse,

- par le fait que l'immunisation s'est développée avant le 7^e jour du traitement et pour des posologies modérées. Ce qui permet de bien les distinguer des cas analogues survenant après pénicilline (52) et (67), ou 90 % des sujets recevant de la pénicilline développent des anticorps circulants anti-pénicillines et où ces accidents d'hémolyse surviennent toujours pour de très fortes doses de produits et après une durée de traitement particulièrement longue.

- Ainsi il est parfaitement plausible qu'une céphalotine puisse être responsable d'accidents d'agranulocytose. Accident d'ailleurs décrit, d'une part pour la pénicilline G. simple (2 cas), et non mentionné par Wintrobe (Petz et Forshaw) (52) (19), d'autre part pour une autre pénicilline-hémisynthétique, l'ampicilline dans deux cas (Graf et Oyaké (21) (47).

Y - L'association triméthoprim-sulfaméthoxazole.

- Il s'agit de l'association à un sulfamide d'action anti-folique (le sulfaméthoxazole, déjà commercialisé comme anti-bactérien depuis de nombreuses années sous le nom de Gantanol* et d'une molécule originale le triméthoprim, qui possède une activité anti-folinique particulièrement puissante (25).

Plusieurs variétés d'accidents hématologiques ont été rapportées dans la littérature. Ils comportent des cas de neutropénie et de thrombopénie, des cas associant neutropénie et thrombopénie (51 - 25 - 62 - 32 - 28 - 33 - 42), avec parfois une anémie, une réticulocytopénie et une mégalo blastose médullaire (25 - 33), enfin des cas d'agranulocytoses (Paulley 1 cas, Evans 1 cas, Mohan 1 cas) (51 - 16 - 42). Une étude récente (Scragg) observe sur une série de 70 malades de pédiatrie traités pour salmonellose par Bactrim*, une chute des polymucléaires inférieurs à 2.000 dans 43 % des cas, inférieur à 1.500 polymucléaires dans 25 % des cas et 5 % de cas de neutropénie sévère (P.N. à 600) (62).

- On note que ces accidents surviennent soit après un traitement de durée relativement longue (cas de Evans, plus de 20 jours, une moyenne de 14 jours pour Scragg, mais également après des traitements de durée moins prolongée, 4 jours pour l'observation de Paulley (51), après 11 jours pour notre cas personnel (obs. 18).

- Ainsi dans le cas particulier du Bactrim il n'est pas aisé de faire la part, parmi les manifestations hématologiques observées, de ce qui appartient au Triméthoprim ou au sulfamide associé dans le médicament. Sachant que les sulfamides peuvent être responsable, de neutropénie, d'anémie, de pancytopénie, enfin de cas d'agranulocytose (estimé de 0,01 à 0,38 % par Garrod et O'Grady) (20). Il semble que les réactions d'intolérance soient plutôt dues au Sulphaméthoxazole (et d'autant plus qu'il s'agit d'un sulfonamide à action prolongée), bien que l'on ne puisse éliminer le triméthoprim.

- Au total si dans une telle association médicamenteuse il est difficile de savoir si l'intolérance provient de l'une ou l'autre molécule ou de leur association, "les modifications hématologiques qui surviennent sous Bactrim*, impose la prudence, il faut recommander une surveillance de la NFS, même aux doses ordinaires" Scragg (62).

ξ - Le centrophénoxine

- Il n'a jamais été signalé comme responsable d'accident hématologique dans la littérature. C'est dire que pour notre observation n° 1 ou le patient était dans un coma depuis plus de 3 semaines, permettant ainsi d'éliminer avec certitude une prise médicamenteuse méconnue, seul le phénobarbital ou la céphalotine peuvent être responsable de l'accident d'agranulocytose.

2 - Fréquence relative des différents médicaments responsable d'agranulocytose dans nos cas par rapport à ceux de la littérature.

- Il faut dire en premier lieu que les statistiques sont assez rares, et qu'elles portent le plus souvent sur des séries peu nombreuses à fiabilités réduites.

- Les principaux éléments de comparaisons sont rassemblés par référence à quatre principaux auteurs, Wintrobe (69), Huguley (31), Palva (48), Pretty (58).

a - La fréquence de ces accidents

α - Pour le pyramidon

- Wintrobe cite des séries pour lesquelles, les accidents d'agranulocytoses surviennent dans 1 % à 0,8 % des cas traités (69), Palva calcule la fréquence des cas d'agranulocytose sur une population donnée d'une même région par comparaison avec les chiffres de diffusion du pyramidon. Il trouve une agranulocytose pour 40.000 "cures" de pyramidon. Il donne même une estimation intéressante de fréquence des agranulocytoses toxiques, en général pour cette population Finlandaise 1/100.000.

β - Pour la phénindione

- Elle est responsable dans 0,2 % des cas de traitement de leucopénie pour Wintrobe et Brown (69) et (9), Townsend, sur 115 cas, observe 1 cas de granulopénie (35). Ayer sur 900 observations, 1 cas d'agranulocytose (35), Manigand estime ces accidents de 1 à 2 ‰, (37), Malinvaud (35) estime lui raisonnable une fréquence analogue à celle du pyramidon, (leur nombre plus limité étant bien lié à la moindre diffusion du produit).

γ - Les phénothiazines

- Absentes de nos observations, elles sont souvent données dans certains pays comme responsable du plus grand nombre de leucopénie et d'agranulocytose, avec là aussi des estimations de fréquence très variable d'un auteur à l'autre. Pour Wintrobe une agranulocytose pour 700 cas et une leucopénie sur 1.700 cas, pour Ayd 1/250.000 (3) ; 1/3.000 à 1/4.000 pour Hollister (30) ; pour Mandel (38) 1/100.000 pour les traitements à posologie modérée et bref, mais si le traitement est long 1/700 et même 1/150 s'il s'agit de sujet âgé ; Cares et Coll., sur un groupe de 3.014 sujets traités par la

chlorpromazine, observent 7 cas de leucopénie inférieurs à 3.000 blancs, soit un pourcentage de 2 ‰ (11). Enfin sur 6.200 malades en milieu psychiatrique, recevant des posologies élevées, cinq cas d'agranulocytose ont été observés, soit 1 cas pour 1.240 sujets. Mais 2.000 d'entre eux avaient au début de traitement une leucopénie (35).

ξ - Les antithyroïdiens de synthèse

- Ils sont responsable de réactions mineures d'allergie, avec rash, ou d'accidents hématologique avec neutropénie ou agranulocytose. Pour Craig, la fréquence de ces incidents se présente de la manière suivante, thiouracil, 5 % d'accidents majeurs (neutropénie ou agranulocytose), méthylthiouracil 2 %, propylthiouracil 0,9 %, méthimazole 1 %, carbimazole 0,5 % dont 1/1.000, cas d'agranulocytose (14) - CONNELL, pour la méthimazole rapporte des accidents d'agranulocytose dans 1 à 2 % des cas, mais toujours après trois à huit semaines de traitement (19). AMRHEIN, pour le propylthiouracil retrouve des leucopénies chez l'adulte dans 5 à 12 % des cas et il rapporte chez l'enfant pour 38 cas, 25 % de leucopénie 18 % de granulopénie et 1 cas d'agranulocytose (2).

- Ainsi il apparaît que le carbimazole au sein des autres anti-thyroïdiens de synthèse, représente un produit dont la toxicité sanguine a la réputation d'être la plus modérée.

b - Etude comparative de quelques grandes séries d'agranulocytose.

α - Pour Huguley (31)

- Les phénothiazines sont le plus fréquemment en cause avec 143 observations suivit très loin par les dérivés du pyramidon 37 (dont 17 dipyrone) (37 cas certains sur 139 cas où le médicament était associé à un autre produit), puis viennent les anti-thyroïdiens de synthèse 39 cas (39/62 où le produit était associé à un autre médicament, dont aucun cas de carbimazole), les sulfamides 20 cas, la phénylbutazone 16 cas, le chloramphénicol 18 cas puis la phénindione 10 cas.

β - Pour Palva (48).

- Les observations de pyramidon prédominent, suivies de très près par les sulfamides, le carbimazole, la phénylbutazone.

- Pour Pretty (58)

Y - Les observations de pyramidon sont prédominantes suivies ensuite par celles de sulfamides et de phénylbutazone.

{ - L'absence d'une prise médicamenteuse.

- Tous les auteurs font bien remarquer qu'il n'est pas toujours possible d'accuser un médicament pour pour chaque cas d'agranulocytose. La proportion de ces cas dans laquelle aucune étiologie ne peut être retrouvée et diversement estimée par les auteurs, dans près de 45 % des cas pour Wintrobe (69), dans 5 à 45 % des cas pour Graf (21), mais dans 10 % des cas pour Palva (48) et 50 % des cas pour Pretty (58), mais cet auteur, à l'inverse du précédent ne retient que les cas sûrs (14), en précisant que si les étiologies sont difficiles à retrouver, c'est par le fait de prescriptions simultanée de plusieurs médicaments. Ainsi dans quelques cas l'agent est-il diagnostiqué par une récurrence (et c'est le cas en particulier pour l'observation d'agranulocytose au phénobarbital de Palva).

- Pour notre série d'observations une fois, l'accident d'agranulocytose ne put être rattaché à une prise médicamenteuse précise (obs. 12).

c - Discussion

- Ainsi d'une publication à l'autre on peut observer des évaluations et des présentations très différentes. En fait, et cela a déjà été souligné par plusieurs auteurs, les critères de définitions des différentes variétés d'accidents hématologiques paraissent insuffisants.

- Si bien que chaque auteur tient à préciser sa définition. Pour Jean Bernard l'"agranulocytose au sens strict égale zéro polynucléaire neutrophile" (1) ; Amrhein parle de leucopénie si les chiffres de blancs sont inférieurs à 4.000, de granulopénie si les chiffres de polynucléaire neutrophile sont inférieurs à 1.500 et il ajoute "tant que la définition de la leucopénie n'est pas uniforme, cela explique les résultats si différents" (2). De même pour J. Bernard "cette différence dans l'appréciation des fréquences d'un même risque semble tenir à ce que certains auteurs ne considèrent que les agranulocytoses vraies, faisant courir un risque vital, alors que d'autres retiennent toutes les leucopénies aussi minimales soient-elles" (1). Enfin Pisciotto après avoir défini l'agranulocytose comme "l'absence complète de polynucléaire neutrophile du sang périphérique et de la moelle", va même jusqu'à affirmer "que le grand nombre de cas d'agranulocytose (et en particulier pour les phénothiazines)

rassemblés dans le A.M.A. Registry on adverse reactions, comprend d'une manière inévitable de nombreux cas de leucopénie simple secondaire aussi bien au produit incriminé qu'à un autre" (55).

- Ainsi il semble bien que les critères de définitions soient un des éléments responsable des grandes fluctuations des statistiques rassemblées. Ces réserves acceptées, nos observations, ou le critère était l'agranulocytose, concordent donc avec les observations Finlandaise (48) et Canadienne (58) à savoir la prépondérance des accidents du pyramidon. L'absence de certains produits dans nos observations, comme les phénotiazines, la phénylbutazone devient peut-être mieux compréhensible.

- Malgré tout d'autres facteurs peuvent parfaitement intervenir, comme la consommation médicale ou les habitudes de thérapeutique et de prescriptions du médicament considéré, pour un pays donné. Ainsi au Springfield State - Hospital de Sykesville, dans le Maryland, le tiers des patients hospitalisés reçoivent de la chlorpromazine (Mandel) (38). On pourrait également imaginer des facteurs de susceptibilité génétique de population. En fait cela est peu vraisemblable puisque nos chiffres de statistiques concernent essentiellement une même population blanche d'origine anglo-saxonne le plus souvent.

II - LES ANTECEDENTS D'ACCIDENTS

1 - La fréquence dans nos cas

- Une fois sur deux environ, pour nos observations de pyramidon, il s'agissait d'un accident de récurrence. En fait les récurrences peuvent se produire pour n'importe quelle variété de médicament, et elles ne se font pas toujours avec le même médicament. A cet égard les séries de malades présentées par différents auteurs concordent ; 12 récurrences pour Palva chez 51 patients, 8 pour Pretty chez 30 patients, avec souvent des intolérances croisées (en particulier chez les malades de Palva) (48), (58).

2 - Les conséquences

- Dans nos cas six malades étaient des récidivistes certains (obs. 5 - 7 - 8 - 11 - 14 - 15), c'était le troisième épisode dans le cas n° 14, le quatrième pour celui de l'observation 15. L'évolution chez ces malades paraît en avoir été compliquée ; deux malades sont décédés (cas 7 et 14) et pour les quatre autres à l'agranulocytose régressive, trois passèrent par un stade

d'aplasie prolongée (obs. 5 - 11 - 15). Pour la littérature, d'une manière générale ces récurrences ne sont pas signalées comme un élément de mauvais pronostic, sauf pour J. Bernard pour lequel "le nouvel accident présente les mêmes caractéristiques que le premier, mais est souvent plus dramatique" (1).

3 - Les causes de ces récurrences

- La multiplicité des spécialités et associations d'un même produit (plus d'une centaine pour l'amidopyrine) permet déjà d'expliquer en partie ces rechutes. Mais pour nos observations dans 3 cas (obs. 15 - 11 - 7) une consommation médicale excessive malgré les interdictions, correspondait à une détérioration mentale certaine. En réalité on peut estimer que chez les malades la récurrence est plus souvent le fait d'une "imprudence" que d'une "ignorance".

III - LA SYMPTOMATOLOGIE DANS NOS CAS

1 - La symptomatologie clinique

- Comme dans la littérature elle est limitée aux conséquences de l'agranulocytose, déterminant dans tous les cas une pyrexie très élevée, d'installation très brutale, avec souvent une infection laryngo-pharyngée, mais l'angine de Schultz est inconstante (4). Ainsi dans nos observations, un malade sur deux ne présentait pas de lésions angineuses.

- Mais dans ce tableau clinique il existe une exception remarquable, la Phényl-indone-dione. En effet l'allure très particulière des accidents de la P.I.D., permet de les reconnaître rapidement. Leur expression clinique se fait, à des degrés divers et variable, dans quatre grands domaines, cutané, sanguin, hépatique et rénal, "au point qu'une telle association est immédiatement évocatrice" (37). La fréquence de ces différents syndromes est estimée de la manière suivante par Manigand, sur une série de 44 observations d'intolérance.

- Les manifestations cutanées dans 80 % des cas (aspects morbiliforme ou scarlatiniforme).

- Les manifestations hématologiques dans 50 % des cas, avec 25 % de neutropénie simple et 25 % d'agranulocytose.

- Les manifestations ictériques dans 50 % des cas.

- Les manifestations rénales dans 40 % des cas ; atteinte qui est responsable malgré les épurations et les dialyses extra-rénale, de 60 % des

décès. Il s'agit le plus souvent d'insuffisance rénale comportant une oligo-anurie avec hyperazotémie rapidement croissante. Dans un cas il est rapporté, comme dans notre observation (cas n° 9), une insuffisance rénale à diurèse conservée. Ainsi pour les cas d'agranulocytose à la P.I.D., l'existence d'une atteinte rénale est l'élément fondamental du pronostic.

2 - La symptomatologie hématologique

α - Pour le pyramidon

- Pour Wintrobe, l'anémie quand elle existe est seulement secondaire, les réticulocytes sont normaux, il n'y a pas de thrombopénie. La moelle comporte une déplétion de la série granuleuse, avec une poussée des éléments jeunes, promyélocytes et myélocytes, les séries érythroblastique et mégacaryocytaire sont normales (69). En fait dès 1959 Rohr et J. Bousser (59) (7) notaient des aspects aplasiques. Puis J. Bernard et Coll. en 1965 retrouvent des cas d'aplasie médullaire, avec également des cas de thrombopénie et de réticulocytopénie (5). Enfin récemment G. Flandrin rapporte deux cas analogues et privilégiés, d'observations très précoces, montrant l'existence d'une aplasie brève des trois lignées myéloïdes (18). Tous ces éléments, thrombopénie, réticulocytopénie, aplasie, sont retrouvés dans nos observations.

β - Pour la P.I.D.

- Les aspects sont très voisins, lorsque l'atteinte sanguine existe, dans 50 % des cas il s'agit d'une neutropénie simple, dans les 50 autres c'est l'agranulocytose (37). Elle peut s'accompagner de thrombopénie (6), (41), (26) ou d'anémie immédiate ou secondaire (37), avec réticulocytopénie (35), (37) (56). Les moelles sont décrites comme pouvant présenter soit l'aspect habituel d'aplasie de la lignée granuleuse mais des cas avec érythroblastopénie (37), aplasie globale (35) ou hypoplasie, (sans précision), sont également rapportés (26), (50).

γ - Pour le carbimazole

- Deux variétés d'accidents, soit une neutropénie simple survenant dans moins de 10 % des cas, les agranulocytoses véritables s'accompagnent pour J. Dausset d'une aplasie globale et d'une thrombopénie de bon pronostic. En fait les documents valables sont trop peu nombreux (14) (13) (4).

ξ - Enfin il faut signaler trois problèmes particuliers, ceux de la monocytose, de la plasmocytose, et des aspects d'arrêt de la maturation des myélogrammes.

- La monocytose*-

- Pour certains elle accompagne la phase d'agranulocytose et serait un facteur de pronostic favorable (21) (57). Pour d'autres, et dans nos observations en particulier (tableau VII) elle précède immédiatement ou accompagne seulement la réapparition des polynucléaires (1), (55), (54), (58), (59).

- La plasmocytose médullaire.

- Elle est fréquente dans de nombreuses observations, et est signalée en 1956 par Paris et Bakke (49), puis par J. Bousser en 1957 (7). Rohr en 1939 lui attribuait une fâcheuse valeur pronostique (60), puis il revenait sur cette interprétation (Rohr 1959) (59).

- Ainsi l'existence d'une plasmocytose médullaire souvent signalée dans les observations a toujours eu une signification controversée. Néanmoins pour nos cas personnels cette plasmocytose paraît avoir une valeur pronostique certaine (IV - 2 - 5) et indirectement ou non, les courbes de plasmocytes en fonction de la durée de l'aplasie granuleuse (tableau IX) sont en faveur de l'existence d'une corrélation de ces deux paramètres. Il est généralement admis qu'il s'agit d'une augmentation relative du fait de la pauvreté du frottis (et bien prouvé par la biopsie médullaire de notre cas n° 3). En fait le parallélisme entre le taux des plasmocytes et celui des gamma-globulines est un argument important pour penser que cette plasmocytose n'est pas seulement relative.

- Les soit-disant blocages de maturation décrits au promyélocytes ou aux myélocytes (17).

Ils correspondent certainement à un phénomène tout à fait physiologique de réapparition progressive des cellules médullaires dans l'ordre de la maturation (myéloblastes puis promyélocytes puis myélocytes etc...). Il n'y a en fait aucun blocage véritable puisque le transit est même accéléré. (45), (61).

IV - LES CRITERES DU DIAGNOSTIC

1 - L'agranulocytose

- Devant une agranulocytose quels sont les arguments qui font penser à une étiologie médicamenteuse ? Plusieurs éventualités peuvent se présenter,

* "Was said to be a good sign" Wintrobe.

a - L'agranulocytose est pure

- Il s'agit vraisemblablement d'une agranulocytose médicamenteuse, avec atteinte prédominante de la lignée granuleuse médullaire. Mais le tableau d'agranulocytose n'est pas spécifique et dans tous les cas le myélogramme pour assurer le diagnostic est nécessaire, il permet d'éliminer un envahissement médullaire.

- On peut être amené à discuter sur les résultats du myélogramme.

α - Une leucose aiguë à promyélocytes

- Le cas ne s'est jamais présenté dans nos observations mais il est classique (69) (7). On conçoit qu'il puisse poser des problèmes angoissants, si l'étiologie médicamenteuse est non évidente. C'est dans ces cas que la cytologie peut prendre toute sa valeur. En théorie il s'agit de promyélocytes à noyaux immatures, avec de gros nucléoles, à cytoplasmes basophiles peuplés de granulations pourprées et de corps d'Auer abondants (69), qui associés à un passage de promyélocytes dans le sang permet le diagnostic. Mais celui-ci ne sera en fait affirmer avec certitude que par l'évolution régressive.

β - L'aplasie primitive

- L'aplasie idiopathique pose des problèmes étiologiques certains, puisque des accidents médicamenteux à aplasie globale sont connus (5) (18) (55) (37).

- L'évolution régressive oriente le diagnostic vers une étiologie médicamenteuse, mais il peut s'agir d'une aplasie pré-leucémique ou d'une exceptionnelle aplasie régressive idiopathique.

γ - Le myélome

- La présence d'infiltrats lympho-plasmocytaires aux examens médullaires, peut conduire dans certains cas, à discuter, le problème de l'existence d'un myélome. Il s'agit d'un diagnostic classique les observations de J. Bousser (7) et de J. Bernard (5) en font également mention. Certes l'absence en cytologie d'aspect tumoraux des éléments plasmocytaires, associés à l'absence de pic en électrophorèse sont déjà des arguments. En fait dans certains cas, en particulier ceux avec une agranulocytose prolongée, le diagnostic peut se révéler difficile ou trompeur. C'était bien le cas pour notre observation n° 3, puisqu'en dernier recours, c'est la biopsie de moelle qui devait éliminer une infiltration médullaire.

ξ - L'agranulocytose cyclique

- Il s'agit d'une maladie essentiellement de l'enfant, le plus souvent familiale et responsable suivant les cas, soit d'une neutropénie cyclique ou d'une agranulocytose cyclique, (avec des cycles de 21 jours le plus souvent). L'aspect hématologique peut simuler une agranulocytose médicamenteuse à toutes les phases du cycle. C'est la recherche de l'agranulocytose les semaines suivantes qui fait évoquer le diagnostic (61). En fait la rareté de cette maladie impose de penser d'abord à l'accident médicamenteux..

b - L'agranulocytose s'associe à une thrombopénie

- C'est une éventualité observée pour de nombreuses intolérances médicamenteuses (sulfamides - Propylthiouracil - Phénindione - Pyramidon - Céphalotine...) (4). Là aussi la moelle va permettre d'éliminer un envahissement médullaire et d'apprécier l'état de la série mégacaryocytaire, qui peut être variable.

c - Il existe une pancytopénie

- C'est une éventualité plus rare. Malgré tout elle est décrite au moins pour des cas d'agranulocytose aux sulfamides et au propylthiouracil (39) le myélogramme est bien sûr indispensable le diagnostic, repose sur l'interrogatoire et l'évolution régressive.

Ainsi les aspects hématologiques peuvent être des plus divers, nécessitant dans tous les cas un examen médullaire qui permet d'éliminer d'autre diagnostic, mais il n'a qu'une valeur d'orientation.

2 - L'anamnèse

- Elle recherche une notion.

α - de prises de médicaments à toxicités hématologiques

β - elle peut parfois retrouver une notion d'antécédents d'intolérance médicamenteuse.

En fait on sait par l'expérience qu'il s'agit d'une démarche difficile et souvent décevante.

3 - Les examens immuno-hématologique.

- Ils ont toujours été négatifs pour toutes nos observations, bien en accord avec ce qui est dit dans la littérature. Leur présence concerne toujours des observations aussi privilégiées qu'exceptionnelles (34).

- Ainsi en pratique ne présentent-ils en règle générale aucun intérêt pour le diagnostic.

4 - En fait le seul critère de certitude serait de faire reprendre les médicaments suspects, permettant ainsi de déceler l'origine de la susceptibilité.

- A l'évidence on ne le pratiquera pas, mais certains l'ont fait. Pour le pyramidon par exemple, il a pu être observé, des granulopénies d'évolution très rapide en quelques heures (57), (40). Pour la phénindione des débuts de récidives se sont produits après une simple application de pommade (35). C'est dire si l'on doit savoir se passer de certitude.

Au total :

- que l'agranulocytose soit pure, associée ou non à une atteinte d'une autre lignée, le diagnostic est facile si la prise médicamenteuse est connue et l'évolution régressive. Il est plus difficile si l'on ne retrouve pas de médicaments connus comme toxique et si l'évolution se fait vers la régression. Enfin il devient très difficile, voire impossible, si l'on ne retrouve pas de médicaments et si l'évolution est non régressive. (C'est l'exemple de notre observation n° 12).

V - PHYSIOPATHOLOGIE

- Un rappel de faits connus.

1 - Le mécanisme de la cytopénie

- L'agranulocytose au pyramidon devient le chef de file des agranulocytoses à destruction périphérique, après la mise en évidence en 1953 de facteurs de lyse sérique (40). Mais bientôt l'existence d'aspect médullaire contradictoire, à savoir l'existence d'aplasie médullaire, conduit à estimer qu'il peut s'y associer une destruction ou une inhibition centrale (J. Bernard et Coll.) (5). Puis en 1971 G. Flandrin sur des critères d'observations cytologiques suggère l'existence d'un mécanisme comportant une aplasie globale mais brève des trois lignées formatrices (18). La cinétique différente de ces éléments expliquent alors les divers aspects saisis.

- En fait si dans certains cas, on peut comprendre qu'une atteinte des trois lignées médullaires ne se traduisent habituellement que par une agranulocytose, cela est plus difficile dans d'autres cas. Ainsi l'exemple de nos

agranulocytoses prolongées montre que l'atteinte de la lignée granuleuse est ou élective ou très prédominante. Mais comment expliquer cette atteinte préférentielle ? On est réduit à formuler de simples hypothèses verbales, pouvant mettre en cause des récepteurs de membranes ? un trouble métabolique ? ou la perturbation d'un mécanisme régulateur de l'hématopoïèse ?

2 - Les mécanismes de l'atteinte sanguine et médullaire.

a - La théorie immuno-allergique.

- Les arguments essentiels sont présentés par Moeschlin en 1953. Il pratique une transfusion de sang d'un sujet sensibilisé au pyramidon, chez un sujet sain du même groupe, 3 heures après une ingestion de pyramidon par le donneur. La transfusion détermine une chute des leucocytes pendant quelques heures. Puis in vitro il démontre que le sérum du donneur sensibilisé au pyramidon agglutine les leucocytes homologues et hétérologues, si le donneur a au préalable absorbé du pyramidon, d'autre part il réalise chez l'animal, par du sérum anti-leucocytaire, une agranulocytose sanguine et médullaire expérimentale, au moyen d'une destruction périphérique. Les moelles sont interprétées comme traduisant un appauvrissement dû au passage des formes matures dans la circulation périphérique.

- Il est aisé de critiquer ces expérimentations, en reprochant qu'in vivo on n'ait jamais regardé l'aspect médullaire, que les épreuves chez l'animal sont réalisées avec des doses importantes d'anticorps qui ne permettent pas une démonstration très convaincante et en particulier n'expliquent pas les atteintes érythrocytaire ou plaquettaire.

- En fait la découverte d'anticorps anti-leucocytes chez quelques malades ayant reçu du pyramidon (34), l'existence dans nos observations d'une corrélation, semble-t-il très nette, entre le taux des immunoglobulines gamma et celui des plasmocytes, sont autant d'arguments pour confirmer l'existence d'un processus immunitaire actif (pyramidon). Mais celui-ci ne saurait être réduit à un mécanisme d'action purement périphérique.

b - L'étiologie toxique

Elle expliquerait les agranulocytoses centrales liées à un trouble de production médullaire, dont le type est bien représenté par les dérivés de la chlorpromazine, ou du chloramphénicol.

Le mécanisme de toxicité médullaire est souvent mal précisé, mais in vitro on démontre une action inhibitrice de la synthèse des acides nucléiques pour la chlorpromazine (54). Pour le chloramphénicol il est démontré qu'in vitro et in vivo, il possède une action sur les mitochondries (70).

- Ainsi les aspects sanguin et médullaire ne facilitent pas les interprétations physiopathogéniques. Malgré tout on peut estimer, que sous l'influence d'un processus d'ordre immunologique (existence d'anticorps circulants) ou par un effet toxique pure (pas d'anticorps circulants), on assiste à une destruction des polynucléaires du sang circulant et à une destruction ou inhibition de leurs précurseurs médullaires.

VI - INTERET DE L'ETUDE DES AGRANULOCYTOSES MEDICAMENTEUSES DANS L'ABORD DE LA REGULATION DE LA LIGNEE GRANULEUSE.

- L'agranulocytose médicamenteuse, conduisant à une aplasie complète et assez élective de la lignée granuleuse, suivie d'un retour à l'état stable normal, réalise certainement un modèle quasi-expérimental pour l'étude de la régulation de la granulopoïèse chez l'homme. Deux éléments viennent cependant limiter la valeur de ce modèle.

a - L'infection presque constamment associée dans les cas cliniquement décelables, car des toxines bactériennes et peut-être d'autres substances viennent alors s'ajouter à la régulation normale.

b - La toxicité du médicament, dont le mécanisme d'action, quel qu'il soit, ne disparaît sans doute pas instantanément.

Plusieurs faits sont cependant apportés par les observations de ces agranulocytoses.

1 - Le temps de transit médullaire est accéléré.

Ceci est évident dans certaines observations où le dernier myélogramme montre seulement des myéloblastes ou des promyélocytes et où les polynucléaires réapparaissent dans le sang 5, 4 ou 3 jours plus tard. Le transit médullaire normal, de 10 à 11 jours est donc certainement réduit de près de moitié dans ces cas, cette réduction n'est pas due seulement à une accélération de transit

dans les compartiments de maturation comme le montre les observations ou des myélogrammes ont été répétés tous les deux jours (18). Cette accélération a un avantage évident : elle permet une réapparition plus rapide des polynucléaires dans le sang.

- On doit cependant se poser deux questions :

a - Quel est le rôle de l'infection dans cette accélération ? L'observation n° 9 et une observation recueillie depuis, montre qu'elle est constatée même chez des malades apyrétiques.

b - Quelle est la responsabilité de cette accélération dans les modifications cytologiques observés en cas de réparation d'agranulocytoses (granulations "toxiques" des polynucléaires, persistance de la basophilie du cytoplasme des myélocytes et même des polynucléaires).

- Il est assez satisfaisant d'admettre que ces anomalies résultent d'une maturation cytoplasmique insuffisante due à l'accélération du transit.

2 - La myélémie que l'on observe dans quatre de nos cas est connue (18).

Le fait remarquable est sa survenue non au maximum de la polynucléose, mais au contraire, dans 3 cas sur 4, au début de la réapparition des polynucléaires (18). Cette myélémie témoigne d'une augmentation de la perméabilité médullaire et la date habituelle de son apparition montre qu'elle ne semble pas être due à l'augmentation de la densité médullaire. Un facteur d'origine périphérique, modifiant la perméabilité normal de la moelle peut donc être suspecté.

3 - La courbe de réapparition des polynucléaires dans le sang est très variable d'un cas à l'autre. Dans deux de nos observations seulement on constate une remontée rapide des polynucléaires à un taux normal ou supérieur à la normale, les observations rapportées par Flandrin et Coll. (18) semblent être de ce point de vue assez particulière. Le plus souvent les polynucléaires restent plusieurs jours à un taux franchement inférieur à la normale.

- Deux explications hypothétiques peuvent être avancées, ou bien l'intensité du stimulus ou la réponse au stimulus est physiologiquement variable d'un sujet à l'autre, ou bien l'effet inhibiteur des médicaments sur la lignée granuleuse disparaîtrait plus ou moins rapidement d'un cas à l'autre. Il faut remarquer que dans nos cas aucune corrélation n'a été observée, entre l'aspect des courbes de sortie des polynucléaires dans le sang et l'aspect

de la moelle en période de réparation. On pourrait aussi penser que l'aspect de la courbe de réapparition des polynucléaires du sang dépendrait de l'existence ou non d'une infection persistante ; un foyer infectieux pourrait en effet stimuler la granulopoïèse ou augmenter les besoins tissulaires en polynucléaires ; en fait aucune corrélation n'est retrouvée dans nos observations.

4 - La surveillance du sang et de la moelle doit permettre également de juger de la stabilité de la régulation. Nos observations insuffisamment prolongées sauf dans 1 cas (obs. 3) ne permettent pas de se faire une opinion à ce sujet et l'absence de surveillance médullaire ne permet ni de confirmer ou d'infirmer l'impression de Flandrin d'une diminution secondaire de la production.

VII - LES ELEMENTS DU PRONOSTIC

- Certes il est grandement amélioré depuis l'utilisation des antibiotiques, la mortalité passant de 70 à 80 % (57) à 10 à 20 % (48), dans les dernières publications. Mais l'absence d'amélioration des résultats thérapeutiques en général et dans nos observations est bien nette depuis quelques années. Les grands éléments de ce pronostic sont bien représentés.

1 - A l'entrée

- L'existence d'une récurrence nous apparaît responsable d'une prolongation de l'aplasie (voir B - II - 2). Ainsi ce nouvel accident est-il souvent beaucoup plus "dramatique" (4).

- La poursuite de la prise médicamenteuse, c'est un élément d'aggravation pour tous les auteurs (69) (4). Ces cas particuliers se sont associés pour nos patients, à un décès (obs. 4) et à quatre cas d'aplasies prolongées (obs. 3 - 5 - 9 - 17).

- L'état clinique

- Il est dominé par l'état du terrain, favorable ou non au développement d'une infection. Souvent déjà il existe une infection installée avec septicémie aux foyers (obs. 3 - 4 - 7 - 14).

2 - Pendant l'aplasie médullaire

- L'antibiothérapie est fondamentale (c'est bien sûr une évidence), mais il faut souligner que sous antibiothérapie, il ne s'est jamais développé dans

nos cas de septicémie. Ce traitement est adapté à la sensibilité des germes en causes (les bacilles grans négatifs étant les plus redoutables). Cette gravité de l'infection et des bacilles gram moins, est bien illustrée par les cas d'agranulocytose au Dapsonc*, présentés pour J. OGNIENE (46), ou huit patients décèdent par septicémie, dans la moitié des cas le germe en cause étant un pseudomonas.

- L'aspect qualitatif de la moelle. La plasmocytose : on a vu que d'abord présentée par Rohr en 1939 comme un élément de fâcheux pronostic, celui-ci en 1959 devait lui accorder beaucoup moins de signification (60), (59). C'est dire, si les principaux auteurs restent prudent à son égard. Dans nos observations, comme le montre notre courbe de plasmocytes en fonction de la durée d'aplasie, il existe une corrélation certaine de ces deux paramètres (tableau IX). Ainsi cette plasmocytose nous apparaît comme un élément d'appréciation certain du pronostic.

- La durée de l'aplasie.

- Sa persistance ne fait que multiplier les risques de complications.

- Pour nos cas on a vu qu'elle est bien souvent fonction d'une récédive ou d'une prise médicamenteuse prolongée.

3 - La fin de l'aplasie

- Elle est bien proche lorsque la moelle montre un aspect d'arrêt apparent de la maturation, de même une monocytose périphérique précède ou accompagne le retard des polynucléaires dans le sang (57), (21) (Tableau VI).

Au total : - ce pronostic est dominé par l'existence ou non :

- d'une prise médicamenteuse prolongée
- d'une récédive
- d'une infection et surtout si elle est déjà installée
- la plasmocytose médullaire enfin ayant une signification certaine.

VIII - LE TRAITEMENT

1 - Son but - on attend la reprise des mécanismes médullaires, dans les meilleurs conditions possibles.

2 - Les moyens

a - S'assurer d'abord avec certitude de l'arrêt de la prise médicamenteuse.

b - Assurer la prophylaxie des complications toujours dominés par l'infection.

Cela comporte dans tous les cas : un isolement, une antibiothérapie à spectre étendu et à dose élevée, aussi longtemps que durera la fièvre. On a vu que c'est un facteur important du pronostic et qu'il ne s'est pas déclaré de septicémie sous antibiotiques dans nos cas.

3 - Un problème actuel, les transfusions de globules blancs.

a - On dispose de deux variétés : les transfusions de concentrés de globules blancs de L.M.C. (44) (8) ou de globules blancs normaux (12).

b - Mais quelqu'en soit le type, il faut savoir qu'elles comportent au moins deux risques (68) :

- la réaction de greffe contre l'hôte
- la transmission de maladies virales.

La greffe ne semble guère à redouter chez des sujets aux fonctions immunitaires normales. Mais la persistance dans la moelle de cellules PH₁ plus d'une année après une transfusion de G.B. de L.M.C. a été rapportée (44). L'examen hématologique de notre patiente qui a reçu de G.B. de L.M.C. et qui a survécu est normal après plus d'une année de recul.

c - L'efficacité de ces transfusions est inégale, voire décevante pour le moment. L'absence de groupage des leucocytes, explique peut être en partie, la rareté ou la brièveté des effets cliniques ou hématologique, reflet direct de la destruction rapide des leucocytes transfusés. En somme l'absence de recherche de compatibilité immunitaire, associé peut être à la réaction immuno-allergique médicamenteuse (68) (en désaccord avec les obs. 1 et 3 d'ailleurs) sont autant d'éléments permettant de comprendre les échecs répétés de cette tentative thérapeutique.

d - Les indications

- L'infection constitue la première indication. Elle est presque formelle, la gravité évolutive des septicémies avec foyers est trop fréquente pour qu'il y ait des hésitations. Dans les autres cas les indications sont plus difficiles à dégager. Un examen médullaire préalable est nécessaire pour s'assurer de l'absence de régénération, qui serait en règle une contre-indication, la guérison spontanée étant proche. En fait le problème le plus délicat est représenté par les cas d'aplasie prolongée, où l'état du malade se dégrade sans

que l'on retrouve pour autant une infection. Dans ce cas il semble souhaitable de transfuser des G.B. normaux plutôt que des blancs de leucémie myéloïde chronique. Mais faute de G.B. normaux - l'absence d'accident à distance chez les malades transfusés par des G.B. de L.M.C., autorise la pratique de telle transfusion.

- En pratique si une première transfusion se révèle efficace. Il semble logique de préconiser des transfusions itératives toutes les 12 heures (tableau X). En fait pour le moment la rareté de ces éléments blancs limite encore nos moyens d'actions. Mais des techniques nouvelles de prélèvements devraient permettre dans l'avenir d'en disposer plus facilement, en sachant malgré tout qu'il s'agit de moyens encore assez exceptionnels pratiqués seulement dans quelques services spécialisés.

4 - La prévention des accidents.

- Elle reste toujours aussi impérative à l'examen de nos résultats thérapeutiques, qui imposent la mise en oeuvre d'une prophylaxie, cela comporte une information et une connaissance de la toxicité des drogues médicamenteuses. En sachant que si nos médicaments sont souvent efficaces, ils ne sont vraiment jamais anodins. Pour certains d'entre eux une surveillance régulière par numération et formule sanguine sera pratiquée (ATS, PID, réticulocytes pour le chloramphénicol et le thiamphénicol). En disant au patient que c'est à lui-même de surveiller cette NFS et en lui demandant d'arrêter le médicament à partir d'un certain chiffre seuil. Cependant rien ne permettant de prévenir l'accident immuno-allergique (pyramidon), il faut insister auprès des patients, en leur expliquant le caractère fondamental de ces précautions, d'autant plus s'il existe un risque de récurrence.

C O N C L U S I O N

- Dix neuf cas d'agranulocytoses aiguës d'origine médicamenteuse ont été observés en deux ans dans un même service d'hématologie de Paris.

C'est souligner que ces accidents ne sont pas rares, avec comme chef de file de ces agranulocytoses aiguës, dans nos cas comme dans la plupart des séries de la littérature : l'amidopyrine. Surtout malgré les progrès de la thérapeutique, il s'agit d'une affection encore grave, dont cinq de nos patients sont décédés. C'est dire la nécessité de rappeler l'actualité de ces accidents. Certes pour en assurer le diagnostic, mais surtout une prophylaxie. C'est peut-être en définitive l'intérêt véritable de ce travail.

- Cliniquement, la symptomatologie est trompeuse, la forme typique étant très inconstante et seule la NFS affirmera le diagnostic ; si l'aspect habituel est celui d'une agranulocytose pure sanguine et médullaire, une thrombopénie associée, une moelle aplasique doivent faire également évoquer le diagnostic.

- Le myélogramme permet d'éliminer un envahissement médullaire et c'est à l'interrogatoire de faire la preuve de la prise des médicaments suspects. Affirmer l'étiologie médicamenteuse est de difficulté variable. Dans 3 de nos observations, des médicaments rarement mis en cause semblent indiscutablement responsables et, sauf dans le cas de la phénindione, rien dans ce tableau ne permet de les différencier.

- La physiopathologie de ces accidents est loin d'être pleinement éclaircie, les mécanismes ne sont pas univoques, immuno-allergiques ou toxiques suivant le cas.

- La surveillance de l'évolution cytologique a un intérêt pronostic mais également physiologique, dans la mesure où ces agranulocytoses réalisent un véritable modèle pour l'étude de la régulation de la granulopoïèse.

- Le pronostic dépend de nombreux facteurs mais il faut retenir principalement :

- la durée de l'aplasie, qui est elle-même fonction en particulier, de la durée de la prise médicamenteuse, et de l'existence d'antécédents identiques. Elle peut être grossièrement prévue d'après l'aspect de la lignée granulueuse dans la moelle et de l'importance de la plasmocytose médullaire.

Par contre le médicament en cause ne semble pas permettre une bonne prévision, et il faut remarquer par exemple que plusieurs de nos agranulocytoses au pyramidon ont une évolution prolongée de plus de 3 semaines.

- L'existence d'une infection bactérienne déclarée (septicémie ou foyer) est bien souvent responsable de graves complications ; c'est dire la nécessité d'un diagnostic précoce.

- Le traitement n'a pas vraiment fait de progrès depuis la découverte des antibiotiques. Les antibiotiques bactéricides à larges spectres les plus modernes sont nécessaires, mais ils n'ont pas empêché cinq décès. L'espoir qui reste à confirmer, mis dans l'amélioration des techniques de transfusions de globules blancs ne doit pas faire minimiser le problème. C'est la prévention de ces accidents et de leurs trop fréquentes récives qui reste le meilleur traitement.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur B. LREYFUS

Professeur FOURNIER

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES -

- 1 - D'ANGLEJAN G., DAUSSET J. et BERNARD J. -

Les accidents sanguins provoqués par les phénothiazines.
Nouvelle revue Franç. d'Hémat. - 4 - 1964. n° 112 pp. 291-304.

- 2 - AMRHEIN J.A., KENNY F. METAL. -

Granulocytopenia, lupus-like syndrome and other complications
of propylthiouracil therapy.
J. Pediatrics - 1970, 76 n° 1, p. 54-63.

- 3 - AYD F.J.J. -

Chlorpromazine : Ten year's experience.
J.A.M.A., 184 ; 51-54. 1963.

- 4 - BERNARD J., DAUSSET J. et MAGIS C. -

Les cytopénies médicamenteuses.
Masson et Cie, édit. Paris, Paris - 1965 - 298 p.

- 5 - BERNARD J., NAJEAN Y., BINET J.L. -

L'agranulocytose provoquée par les produits de l'amydopyrine
(étude de 7 observations).
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 1960. 76 - 1.134 - 1.147.

- 6 - BINGLE J., SHINE I. -

Phénindione sensitivity.
Lancet, 1959 - 2 p. 337, 378.

- 7 - BOUSSE J. CHRISTOL D., PRINGUELT R. -

Agranulocytose curable accompagnée de plasmocytose et d'hyperglo-
bulinémies transitoires.
Le sang, 24, 364, 1957.

- 8 - BOIRON M., BUSSEL A., TANZER J., BENBUNAN. -

In revue du Praticien.
Tome XXI. n° 9. 1.391 - 1971.

- 9 - BROWN K.W.G., Mac MILLAN R.L. -

The choice of an anticoagulant.
Amer J. Med. Sci., 1954. 227. 526-529.

10 - BURREL C.D. et Al. -

The low toxicity of carbimazole. A survey of 1.046 patients.
Brit. Med. J. 1 : 1.453, 1956.

11 - CARES R.M., ASRICAN E., FENICKEL M., SACK P. SEVERINE J. -

Therapeutic and toxic effect of chlorpromazine among 3.014 hospitalized cases.
Amer. J. Psychiat., 114. 318. 1957.

12 - CAVEZIAN R. -

Les transfusions de globules blancs normaux dans les aplasies.
A propos de 90 observations.
Thèse - Paris - 1959.

13 - CONNEL J.T. -

Abnormal eosinophils, eosinophilia, and basophilia in methimazole neutropenia.
Annals of Allergy. 1969, 27 p. 595-602.

14 - CRAIG D. -

The low toxicity of carbimazole a survey of 1.046 patients.
Brit. Med. J. 1, 1.453, 1956.

15 - DAVIS A. and Al. -

Neutropenic reaction to cephalo thin therapy.
Antimicrobial Agents and chemotherapy 1963. p. 272-277.

16 - EVANS D.I.K., TELL R. -

Agranulocytosis after, trimethoprim and sulf pha methoxazole.
Brit. Med. Journal. 1969. 1. n° 5.643 p. 378.

17 - FITZ-HUGH, Toind Krumhaar, E.B. -

Myeloid cell hypoplasia of bone marrow in agranulocytosis angina.
Am. J.M. Scie. 183, 104. 1932.

18 - FLANDRIN G., DANIEL M. Th. -

Etude cytologique des agranulocytoses au pyrimidon.
Nouv. Rev. Franç. Hemat. 1971. 11. 2. p. 219-232.

19 - FORSHOW J. -

Penicillin. Induce granulopenia.
Brit. Med. J. 1968. 3. n° 5.611 p. 184.

20 - GARROD, L.P., O'GRADY F. -

Antibiotic and chemotherapy.
Snd. ed. E. and S. Livingstone Ltd. Edimburgh.

21 - GRAF, MAND TARLOW A. -

Agranulocytosis with mono histiocytosis associated with ampicillin therapy.
Ann. Int. Med. 1968. 69. 91-95.

22 - GRALNICK R. -

Coombs' Positive reactions associated with sodium cephalotin therapy.
J.A.M.A. 1967. 199. N° 10.

23 - GRALNICK H.R. -

Hemolytic. Anemia associated with cephalothin.
J.A.M.A. 217 : 193, 1971.

24 - GRALNECK H.R., Mac. GINNISS. -

Nature of the Coombs' positive reaction with sodium cephalothin -
transfusion 7 : 379. 1967.

25 - KAHN S.D. FEIN, SA and BRODSKY I. -

Effects of Trimethoprim on Folate metabolism in man.
J.A.M.A. 11. 206. 7. 1968.

26 - KIRKEBY K. -

Agranulocytosis following treatment with phenyl indane-dione.
Lancet 1954. 2. 580-581.

27 - HADLER A.J. -

Granulocytopenia following barbiturate therapy, report of a case.
New England. J. Med. 222 : 755 - 1940.

28 - HAMMET J.F. -

Thrombocytopenia Following administration of "Bactrim".
Medic. J. of AUS, 25 July - 1970.

29 - HARTL W. -

Drug allergic agranulocytosis. (Schultz's disease).
In Seminars in Hematology, Vol. 2. N° 4 (october), 1965. p. 313-337.

30 - HOLLISTER L.E. -

Complications from psychotherapeutics Drugs. 1964 -
Clin. Pharmacol. ther, 5 : 322-33. 1964.

31 - HUGULEY C.M., LEA J.W. and BUTTS J.A. -

Adverse hematologic reactions to drugs. In progress in hematology,
E.B. Brown and C.V. Moore, edit, Vol. V, Grfine et Stratten.
Edit N.Y. and London, 1966. 105-136.

32 - Mac CARTHY O.K. -

Neutropenia after trimethoprim and sulfamethoxazole for bronchitis.
Brit. Med. J. 3 - 67 - 124. 1969.

33 - Mac. PHERSON-RAIK E. -

Thrombocytopenia following administration of "septrin".
Med. J. AUS. oct. 17. 1970.

34 - MAGIS C., BARGE A., DAUSSET J. -

A. serological study of anallergic agranulocytosis due to noramido-pyrine.

Clin. Exp. Immunol. 1968. 3. 989 - 1.003.

35 - MALINVAUD G., DE LEOBARDY J., SUCHAND Ch. -

Agranulocytose survenue au cours d'un traitement par phényl-indanedione.

In la Presse Médicale 27 août - 3 septembre 1966.

36 - MALINVAUD G. -

Etude de la sensibilisation médicamenteuse au cours des agranulocytoses.

NRF. Hemato 8-870 - 1968.

37 - MANIGAND, AUZEPY Ph. et LARDY C. -

Un cas d'intolérance grave au cours des agranulocytoses.

NRF. Hemato. 8. 870 - 1968.

38 - MANDEL A., GROSS M. -

Agranulocytosis and Phenothiazine.

Diseases of the nervous system. Vol. 29 p. 32 - 36 - 1968.

39 - MARTELO O.J. and Al. -

Bone Marrow aplasia following peopylthiouracil therapy.

Arch. Int. Med. 120. 587. 1967.

40 - MOESHLIN (S.). -

Immuno-leucopénie et immuno-agranulocytose.

Rev. Hemato., 8 - 249 - 262.

41 - METZGER H., SPRUCH M., FORNOFF H. -

Agranulocytose et thrombopénie provoquée par la Pindione.

Nouv. Rev. Franc. Hemat. 1963. 3. 603-606.

42 - MOHAN P. -

Thrombocytopenia and agranulocytosis following "septrin".

Practitioner, 202. 553-1969.

43 - MOLTHAN L. -

Positive direct Coombs tests due to cephalothin.

New. E. J. of Med. 277 : 123-125 - 1967.

44 - MOULINIER J., BROUSTET A., BLANCHOT P. et DEJAUTS M. -

Agranulocytosis aiguë, transfusion de leucocytes de leucémie myéloïde chronique. Persistance du chromosome. Philadelphia un an après la guérison.

NRF. Hemato. 1970. 10. 415-426.

- 45 - NAJEAN Y., RUDIVIC R., FAILLE MULMANN-OMANUS M. -

Etude de la lignée granuleuse par auto-radiographie de la moelle
"in vitro" chez les sujets normaux et dans les granulopénies.
NRF. Hemat. 1970. 10. 4. p. 485-504.

- 46 - OGNIBENE A.J. -

Agranulocytosis due to Dapsone.
Annals - int. Med. 1970, 72 : 521

- 47 - OYAKE H., ISONO Y., KUDO M. -

A case of agranulocytosis possibly due to aminobenzyl-penicillin.
Therapeutics (tokyo). 22 : 678 - 1970.

- 48 - PALVA T.P. and MUSTALA O.D. -

Drug induced agranulocytosis with special reference to aminophenazone.
Act. Med. Scand. 1970. 187 - 109-115.

- 49 - PARIS L. et BAKKE J.R. -

Agranulocytosis with reactive bone marrow plasmacytosis.
Ann. J. Clin. Path. 26. 1.044. 1956.

- 50 - PASTOR D.H. TETREAUULT A.F. -

Agranulocytosis and scarlatiniform eruption due to phenindione.
B. Amer. Med. Ass. 1956. 161 - 873 - 874.

- 51 - PAULLEY J.W. -

Drug. Neutropenia.
Brit. Med. J. 1970. 2. n° 5.705. p. 364.

- 52 - PETZ L.D., FUDEN BERY H. -

Coombs positive hemolytic anemia caused by penicillin administration
New England J. Med. 274 : 171-177. 1966.

- 53 - PISCIOTTA A.V., EBBE S., LENNON E.J., METZYER G.O., MADISON F.W. -

Agranulocytosis following administration of Phenothiazines derivatives.
Amer. J. Med. 25, 210. 1958.

- 54 - PISCIOTTA A.V. and KADAHIL J. -

Studies on agranulocytosis effects of chlore promazine ou nucleic acid. of bone Morrow, cells in vitro.
Blood. 10. 364. 1962.

- 55 - PISCIOTTA A.V. -

Agranulocytosis induced by certain phenothiazine derivatives.
J.A.M.A. - 1969 - 208 - 10 - p. 1.862 - 1968.

56 - PORTAL R.W., EMANUEL R. -

Phenindione hepatitis complicating anticoagulant therapy.
Brit. Med. J. - 1961, 2, 1.318-1.319.

57 - PLUM P. -

Agranulocytosis due to amidopyrine.
Lancet 1, 14. 1935.

58 - PRETTY, H.R. and Al. -

Agranulocytosis, a report of 30 cases.
Canad. Med. Ass. J., 93 : 1.059-64. 1965.

59 - ROHR K. -

Das menschliche Knochen mark G. Thieme. édit.
Stuttgart, 1959.

60 - ROHR M. -

Der heutige stand der agranulozytose-forschung.
Helvet. Med. Acta. 6. 611. 1939.

61 - RUDIVIC R., NAJEAN Y., VARET B., BERNARD J. -

Etude de deux cas d'agranulocytose familiale cyclique.

62 - SCRAGG J.W., RUBIDGE C.J. -

Trimethoprim and sulfamethoxazole in Typhoid Fever in Children.
Brit. Med. J., 3, 719-780. 1971.

63 - SHEIMAN L. -

Thrombocytopenia caused by cephalothin sodium occurrence in Penicillin sensitive individual.
J.A.M.A. - 203 - 408. p. 601 - 1963.

64 - SHERVIN J. -

Megaloblastic anemia due to phenobarbital therapy.
Can. Med. Ass. J. 1960. 82 - p. 368.

65 - SCHULTZ, W. -

Über eigehartige Halserkrankungen.
Deutsch. Med. Wehschr. 48. 1.495. 1922.

66 - STEVEN L. MERVIL. -

Cephalothin in serious bacteriol infection.
Ann. Int. Med. 44. 1 - 1966.

67 - SWANSON M.A. and Al. -

Immunohemolytic anemia due to anti-penicillin antibodies : report of a case.
New. Engl. J. Med. 274 - p. 178-180 - 1966.

68 - VARET B., GLUCKMANN E., REYES F., BASH A. et B. DREYFUS. -

Cytopénies aiguës médicamenteuses. A propos de 11 observations.
Ann. Med. Int. avril 1971. 122. 4 p. 535-530.

69 - WINTROBE M. -

Clinical Hematology. Lea and Fibiger -
Philadelphia - sixth édition.

70 - YUNIS A.A., and Al. -

Reversible bone marrow suppression from chloramphénicol.
Arc. Med. Int. 1970. 126. p. 272.

